Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

Iperuricemia e gotta

Prof. Enzo Bonora

28 Marzo 2013

PURINE

NH2
N
N
C
CH
HC
C
N
N
H

ADENINA

O
N
HN
C
CH
C
H_2N
C
N
N
H

GUANINA

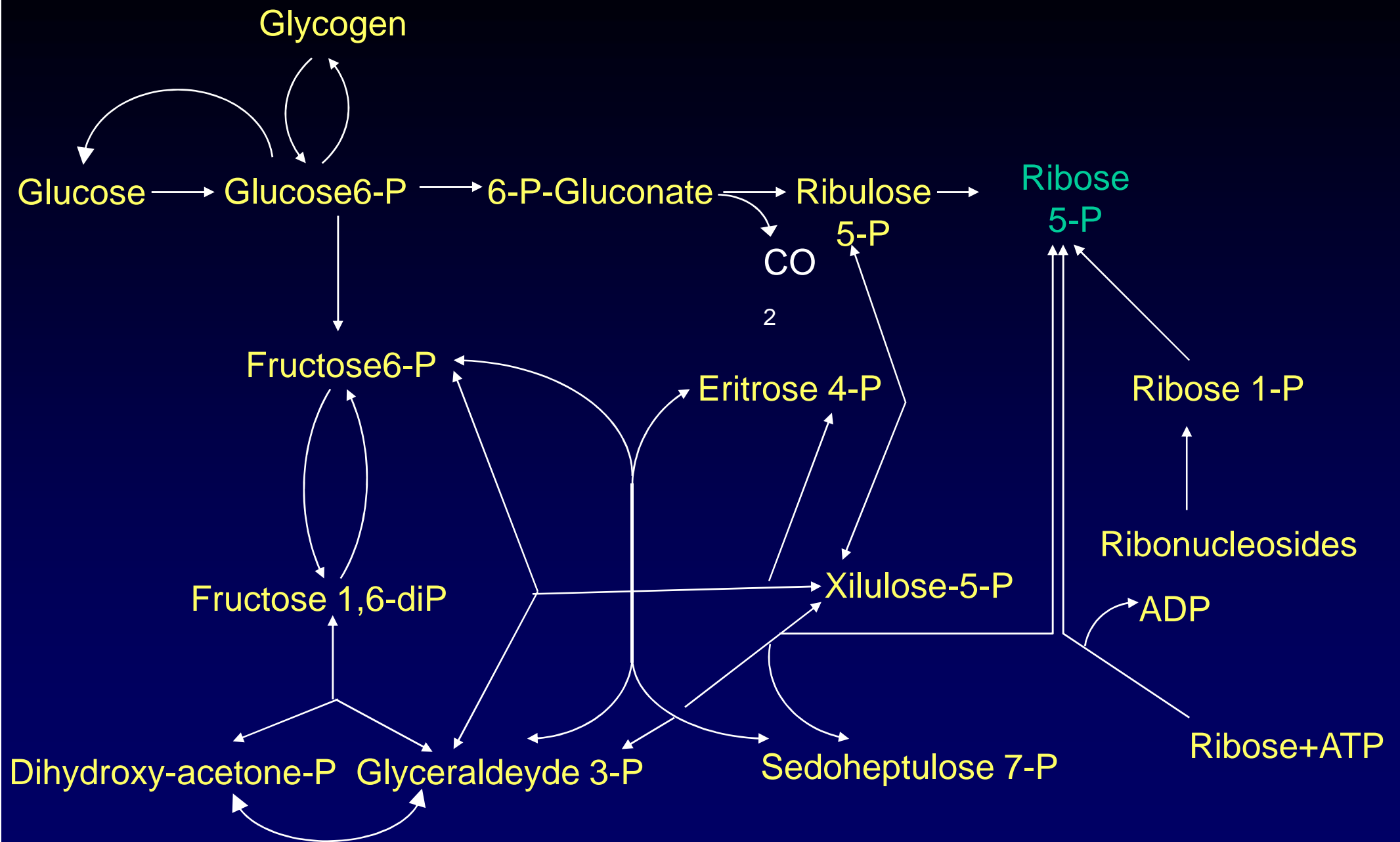
Importanza delle purine

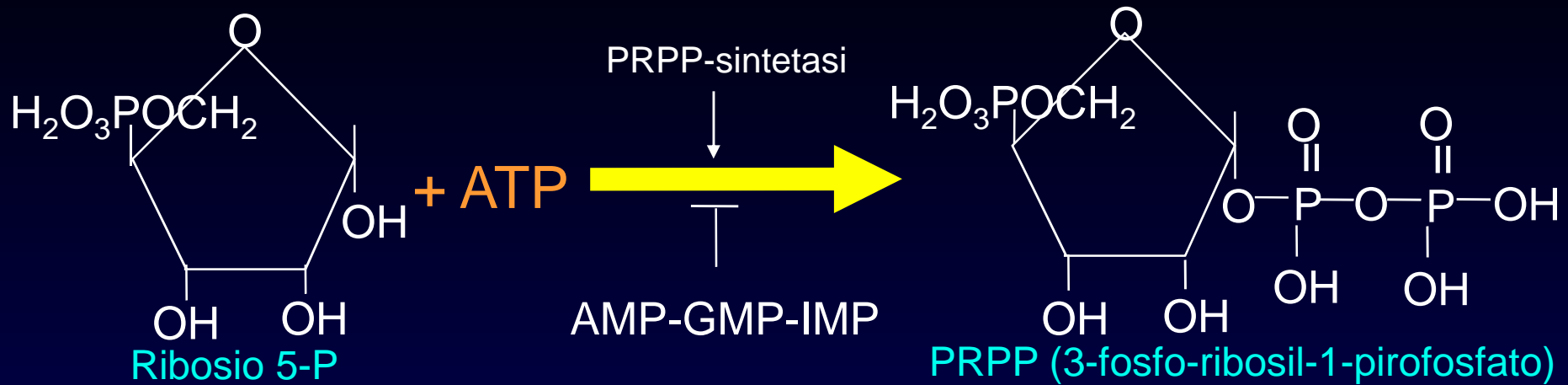
- geni - DNA (con ribosio o deossiribosio e P)
- energia (ATP)
- segnali intracellulari (AMP, GMP)
- comunicazioni intercellulari (adenosina)

CATABOLITI DELLE PURINE

IPOXANTINA

XANTINA

ACIDO URICO

Glycogen
Glucose
Glucose6-P
6-P-Gluconate
Ribulose
5-P
Ribose
5-P
CO
2
Fructose6-P
Eritrose 4-P
Ribose 1-P
Ribonucleosides
Fructose 1,6-diP
Xilulose-5-P
ADP
Ribose+ATP
Dihydroxy-acetone-P
Glyceraldeyde 3-P
Sedoheptulose 7-P
PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY

Sintesi del PRPP a partire dal Ribosio 5-P

Sintesi della 5-fosforibosilamina a partire dal PRPP

O
$H_2O_3POCH_2$
O O
O—P—O—P—OH
OH OH OH OH

+ glutamina

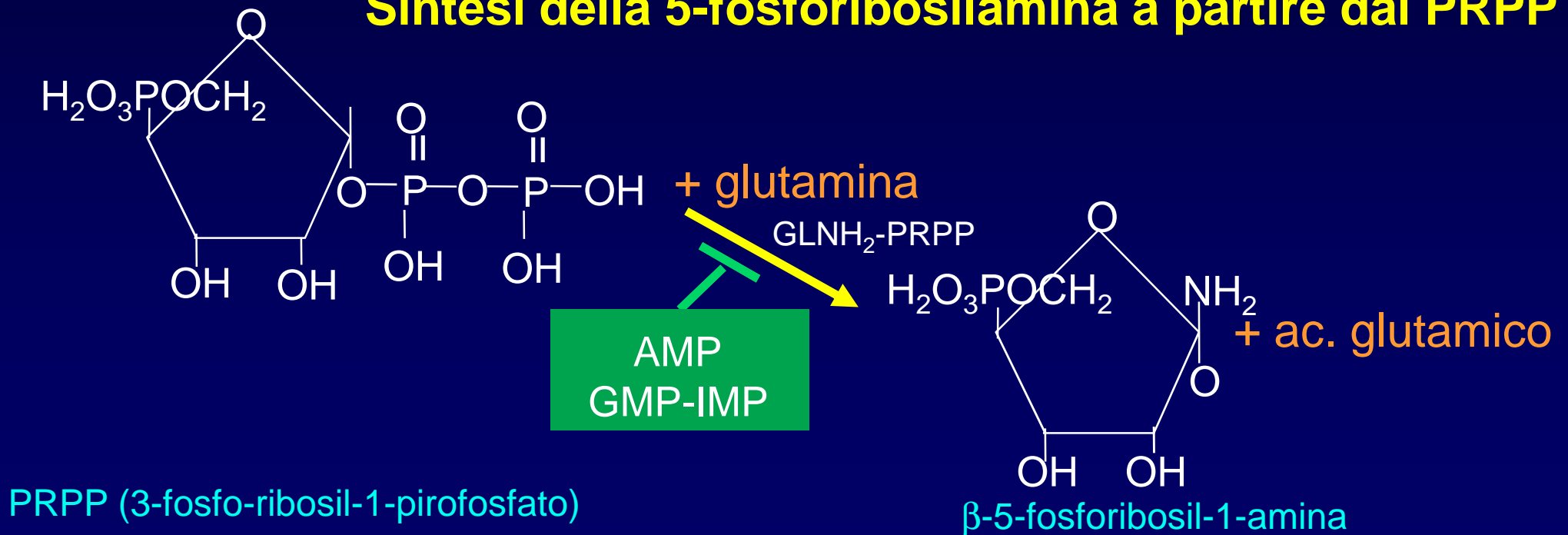
$GLNH_2$-PRPP

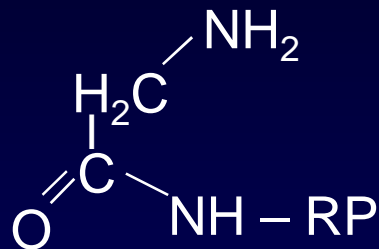
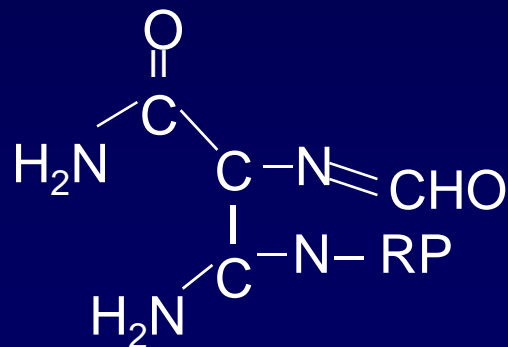
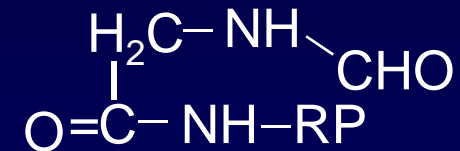
AMP
GMP-IMP

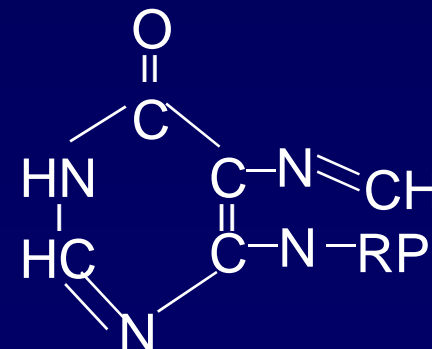
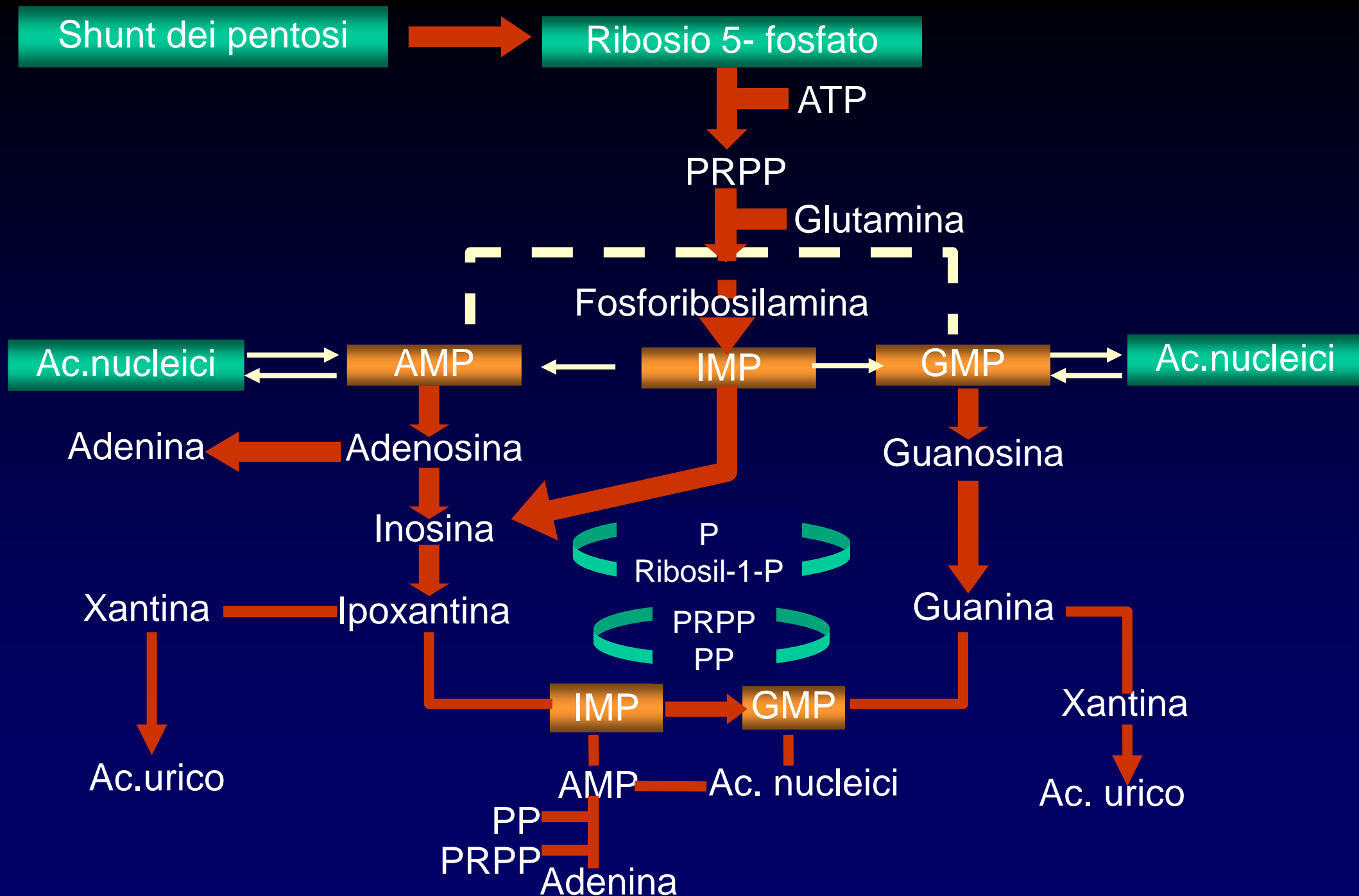
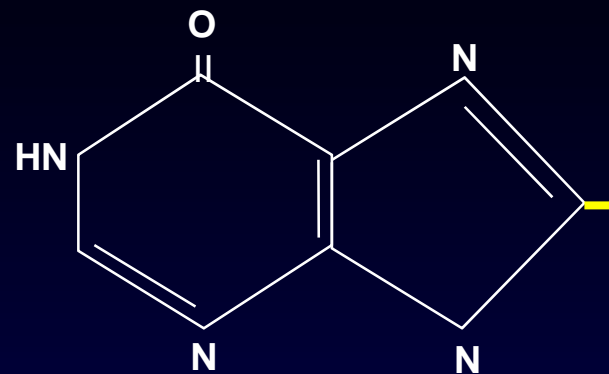
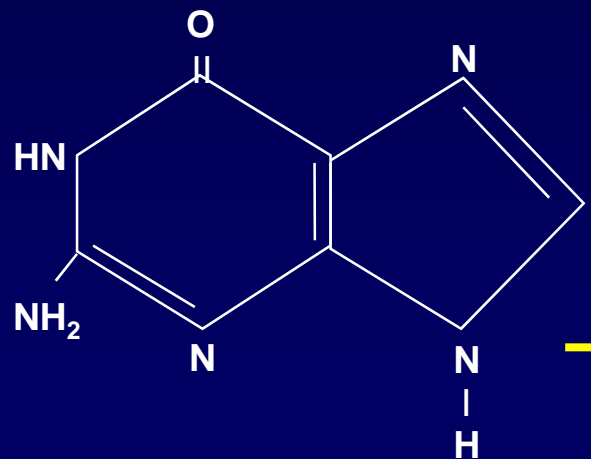
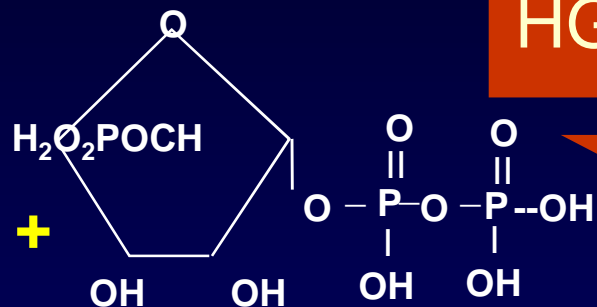
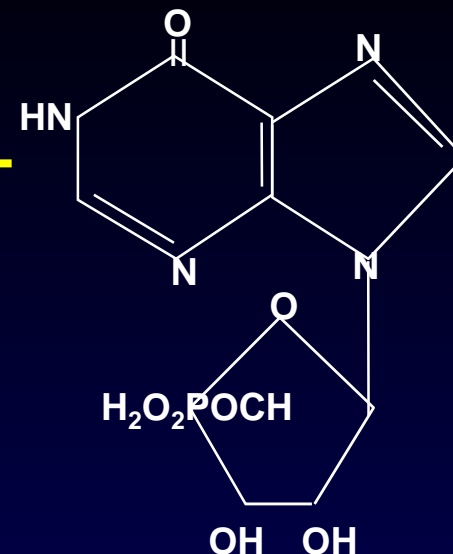
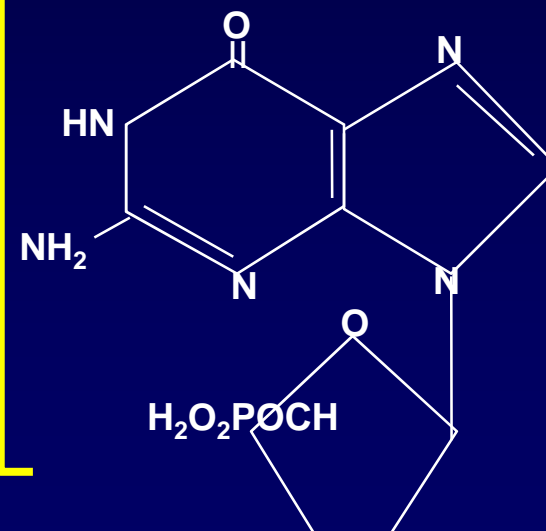
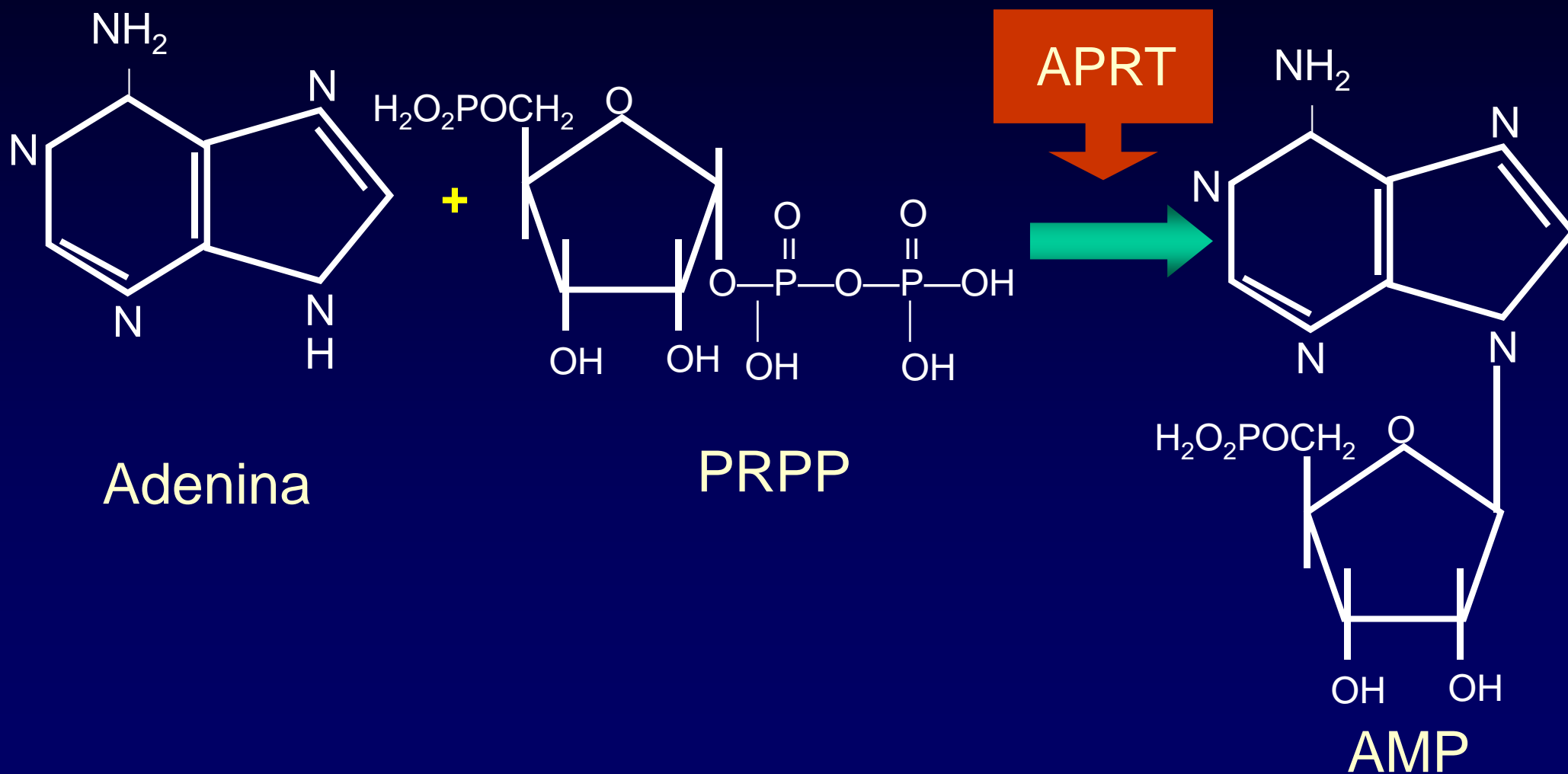
O
$H_2O_3POCH_2$
NH_2
O
OH OH

+ ac. glutamico

PRPP (3-fosfo-ribosil-1-pirofosfato)

β-5-fosforibosil-1-amina

SINTESI DIRETTA DELL'ACIDO URICO

Pool NH_3 (Ac. aspartico, glutamico, glutamina, formiata, glicina, CO_2-5-fosforibosil-pirofosfato)

Shunt dei pentosi
Ribosio 5- fosfato
ATP
PRPP
Glutamina
Fosforibosilamina
Ac.nucleici
AMP
IMP
GMP
Ac.nucleici
Adenina
Adenosina
Guanosina
Inosina
P
Ribosil-1-P
Xantina
Ipoxantina
PRPP
PP
Guanina
IMP
GMP
Xantina
Ac.urico
AMP
Ac. nucleici
Ac. urico
PP
PRPP
Adenina

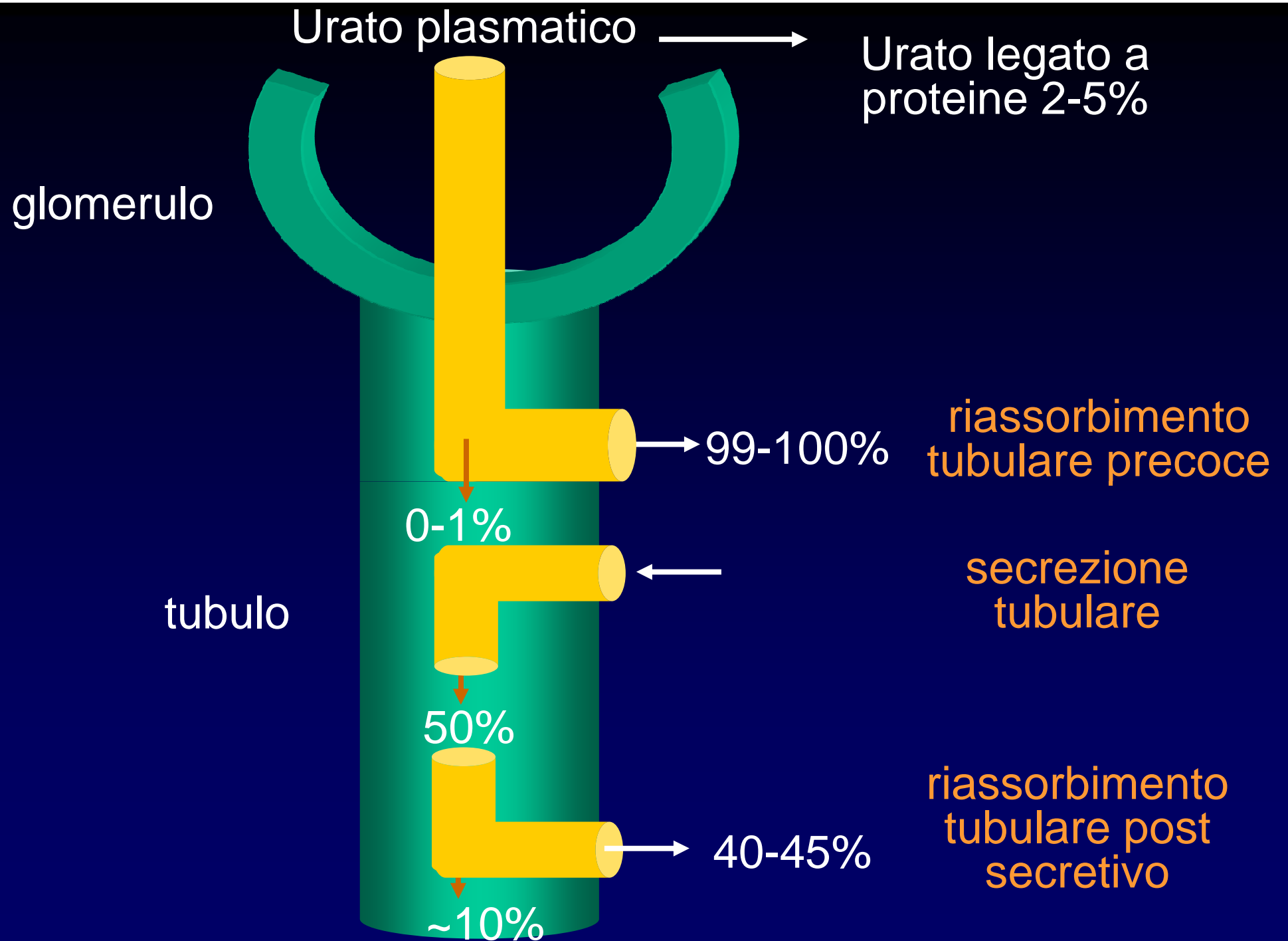
O
N
HN
N
N
IPOXANTINA
O
N
HN
NH2
N
N
H
GUANINA
+
O
H2O2POCH
OH
OH
O
O
O
P
O
P--OH
OH
OH
PRPP
HGPRT
O
N
HN
N
N
O
H2O2POCH
OH
OH
IMP
O
N
HN
NH2
N
N
O
H2O2POCH
GMP

NH2
N
N
N
N
H
Adenina
+
H2O2POCH2
O
OH
OH
O
O
O—P—O—P—OH
OH
OH
PRPP
APRT
NH2
N
N
N
N
H2O2POCH2
O
OH
OH
AMP

IPOXANTINA
XANTINA
ACIDO URICO
O
N
HN
H
N
O
N
HN
O
H
N
O
N
N
O
H
N
Xantina ossidasi
Xantina ossidasi

Principali sedi di produzione dell’acido urico
(presenza di xantina-ossidasi)

- fegato
- intestino

Acido urico nel sangue

a) libero	95%
b) legato a globuline	5%

Urato plasmatico
Urato legato a
proteine 2-5%
glomerulo
99-100%
riassorbimento
tubulare precoce
0-1%
secrezione
tubulare
tubulo
50%
riassorbimento
tubulare post
secretivo
40-45%
~10%

Fattori che influenzano la clearance renale di acido urico

- riassorbimento Na, Ca, HCO_3 , fosfati, glucosio
- secrezione competitiva acidi organici (lattato, corpi chetonici)
- flusso urinario
- estrogeni, testosterone

Molecole secrete dal tubulo renale in competizione con l'acido urico

- salicilati
- acetoacetato
- idrossibutirrato
- lattato

Clearance renale dell’acido urico

- Nel normale 7-10 ml/min
- Nella gotta primaria (senza nefropatia) normale o ↑
- Durante l’attacco acuto di gotta e nell’iperuricemia nefrogena

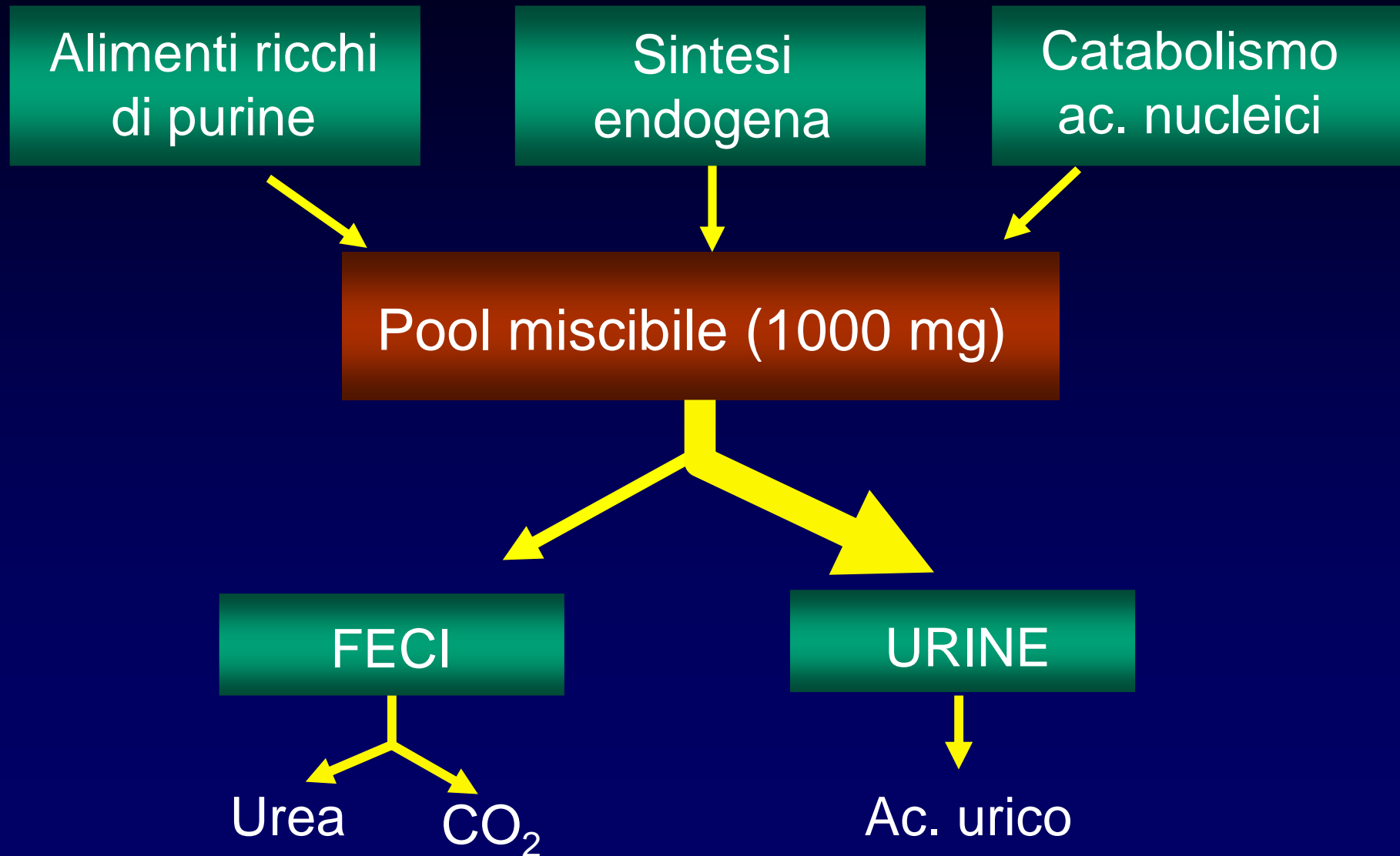
Uricuria

- Nel normale: 300-700 mg/die
- Nel gottoso può risultare:

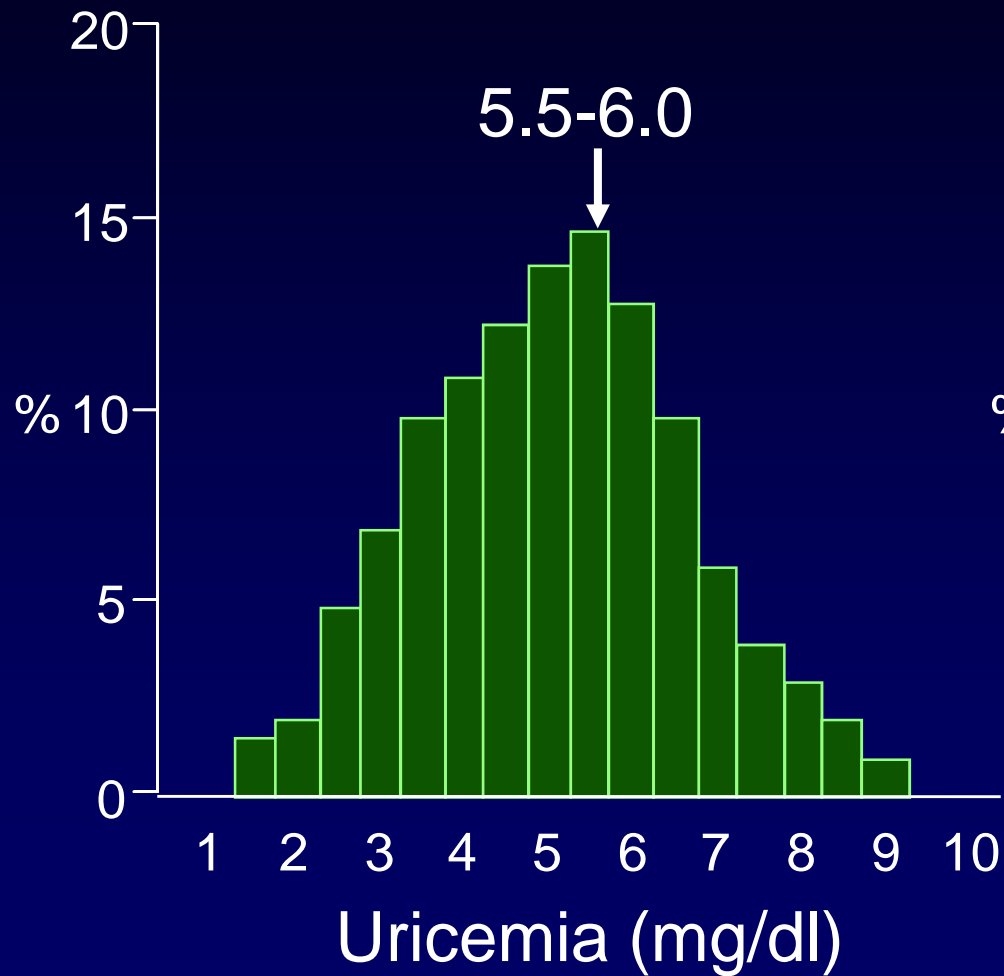
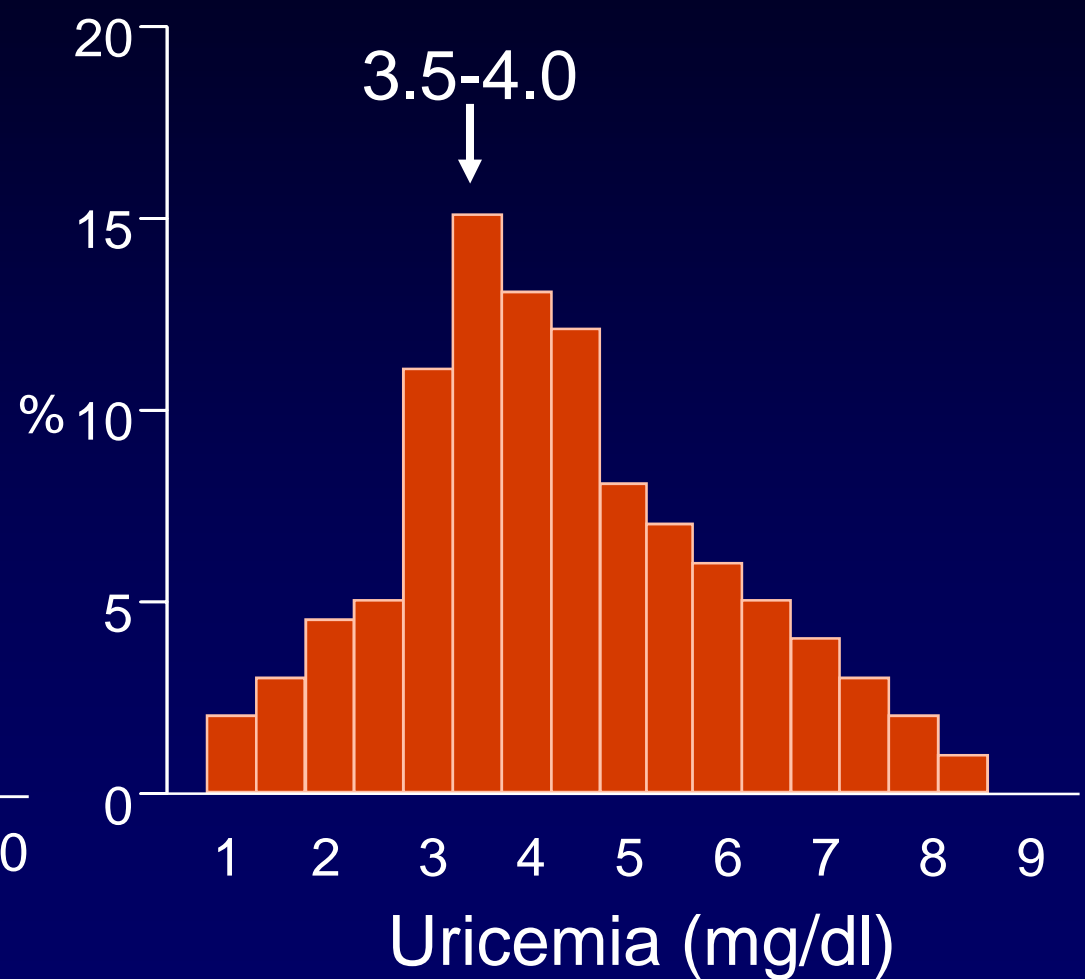
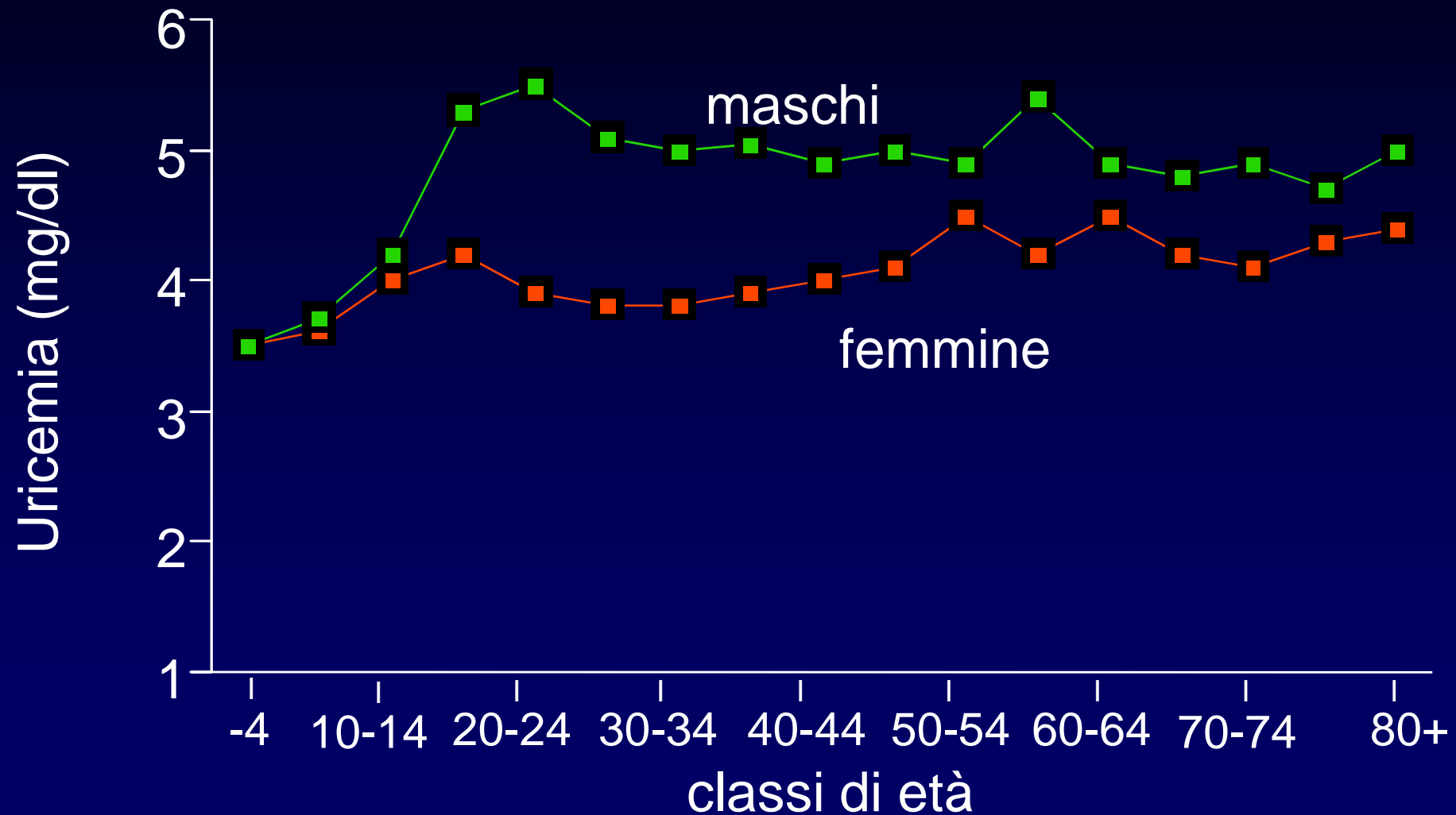
  - normale (gottosi normosecretori)

  - aumentata (gottosi ipersecretori)

  - ridotta (prima e durante la crisi gottosa)

Rappresentazione schematica del metabolismo dell'acido urico nell'uomo
Alimenti ricchi di purine
Sintesi endogena
Catabolismo ac. nucleici
Pool miscibile (1000 mg)
FECI
URINE
Urea
CO_2
Ac. urico

CONTENUTO IN PURINE DI ALCUNI ALIMENTI (calcolato per 100 g di peso)

Alto (150-200 mg)	Medio (50-100 mg)	Basso (0-15 mg)
Animelle	Carne	Verdura
Acciughe	Pesce	Frutta
Sardine	Frutti di mare	Latte
Fegato	Fagioli	Formaggi
Rene	Lenticchie	Uova
Estratti di carne	Piselli	Cereali
	Spinaci	

DISTRIBUZIONE DEI VALORI DI URICEMIA
NELLA POPOLAZIONE GENERALE
Uomini
Donne
5.5-6.0
3.5-4.0
%
0
5
10
15
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Uricemia (mg/dl)
Uricemia (mg/dl)

URICEMIA IN RAPPORTO AL SESSO E ALL'ETA'
(Tecumseh, 1959-1960)
Uricemia (mg/dl)
6
5
4
3
2
1
maschi
femmine
-4
10-14
20-24
30-34
40-44
50-54
60-64
70-74
80+
classi di età

Valori dell’uricemia in condizioni normali nella popolazione Europea

Maschi:	4.9 ± 1.4 mg/dl
Femmine:	4.2 ± 1.2 mg/dl

Iperuricemia

Acido urico sierico:

>7.0 (maschio)

>6.5 (femmina)

Prevalenza: 2-13 %

Iperuricemia primitiva

- Ridotta escrezione renale
- Aumentata sintesi
- Forme miste

Iperuricemia secondaria

- ridotta escrezione renale
  (nefropatie croniche, farmaci, disidratazione)

- aumentato catabolismo acidi nucleici
  (emopatie, neoplasie, chemio- o radioterapia)

- forme miste
  (digiuno prolungato o dieta fortemente ipocalorica, alcool, fruttosio, farmaci)

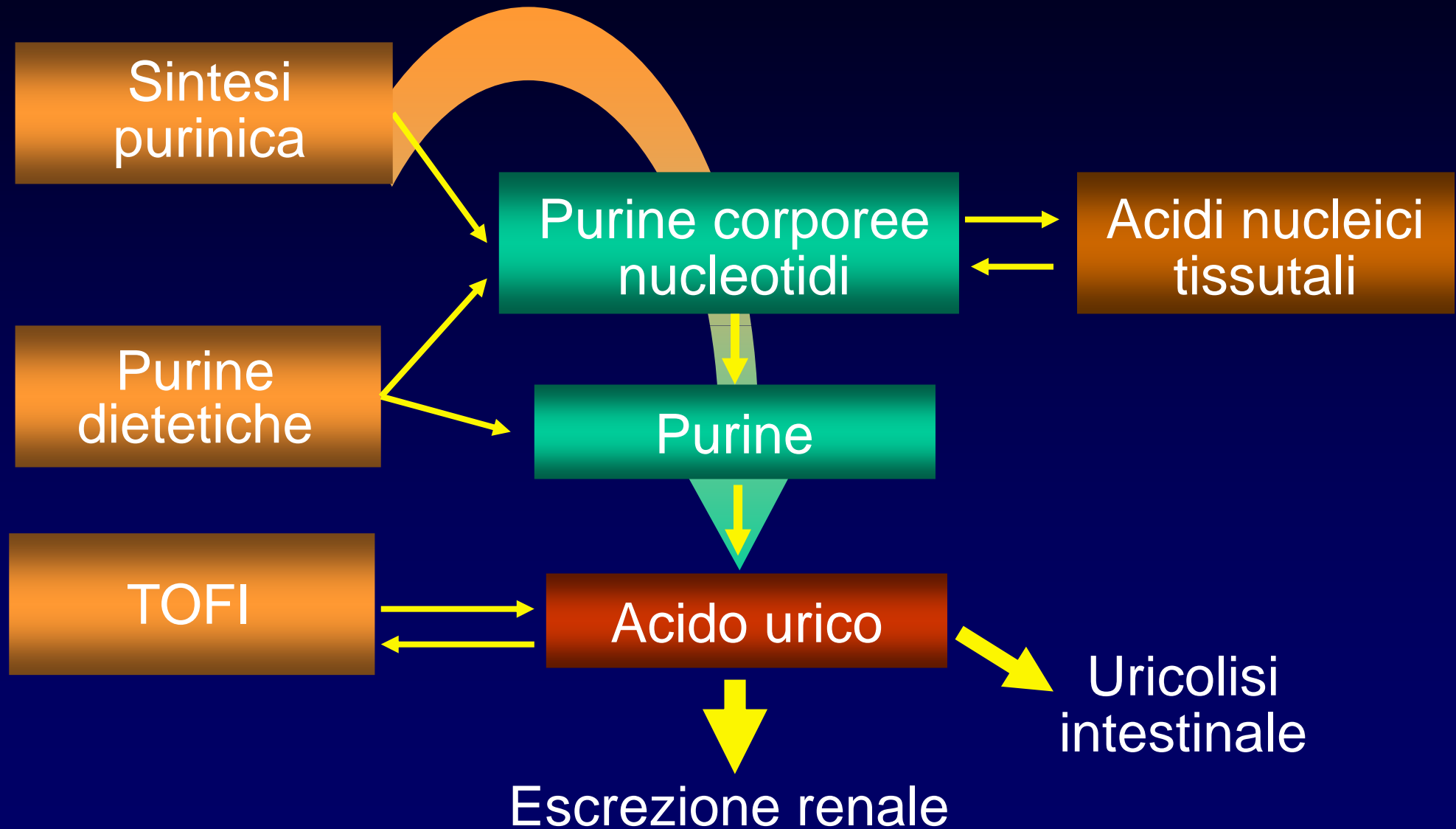
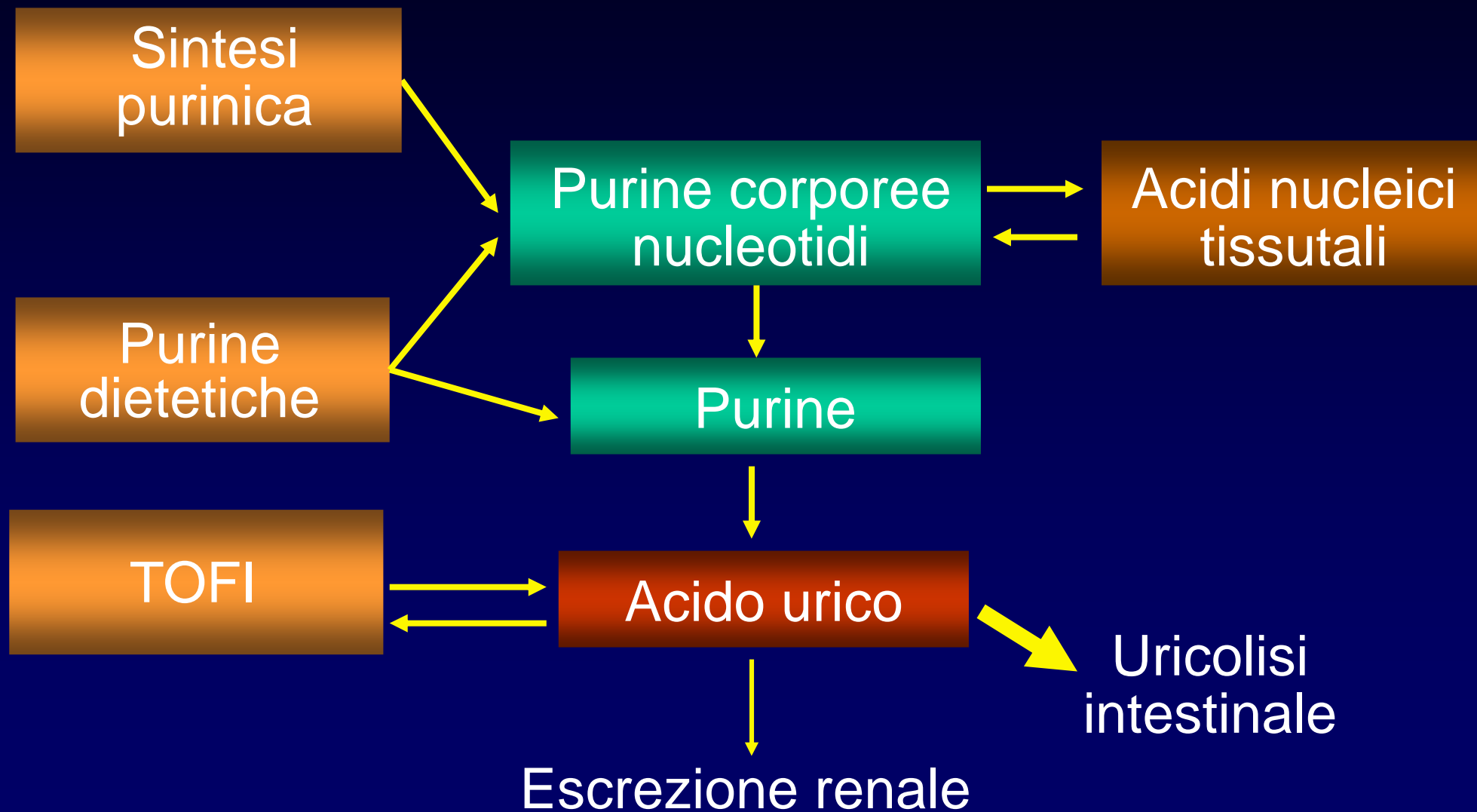
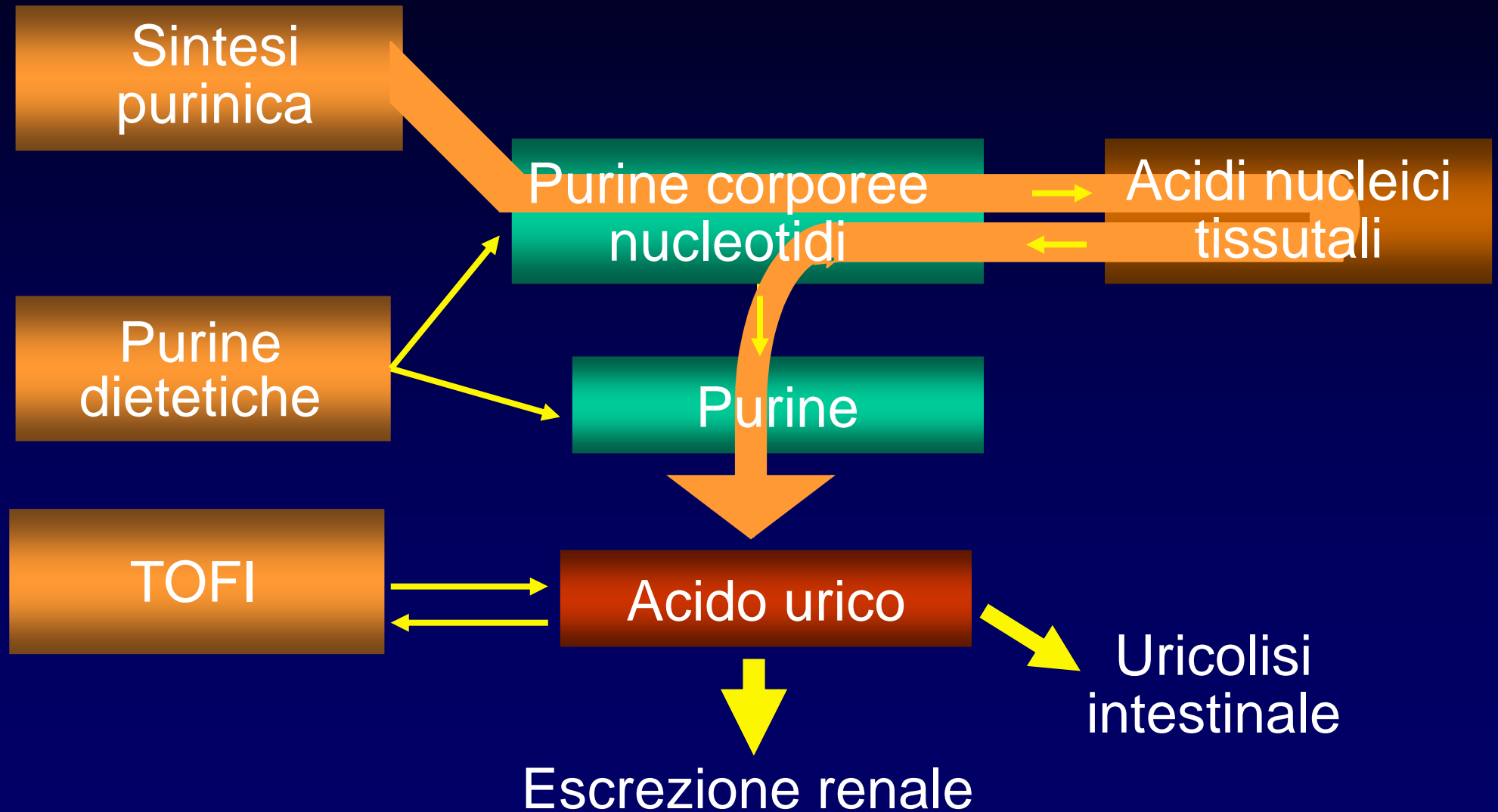
Iperuricemie secondarie

Farmaci che causano ridotta escrezione renale di acido urico:

- Diuretici (scompenso cardiaco, ipertensione)
- Salicilati (infiammazioni)
- Pirazinamide (TBC)
- Etambutolo (TBC)
- Acido nicotinico (dislipidemie)
- Levodopa (m. Parkinson)

Iperuricemia

Primitiva	~ 20-30 %
Secondaria	~ 70-80 %

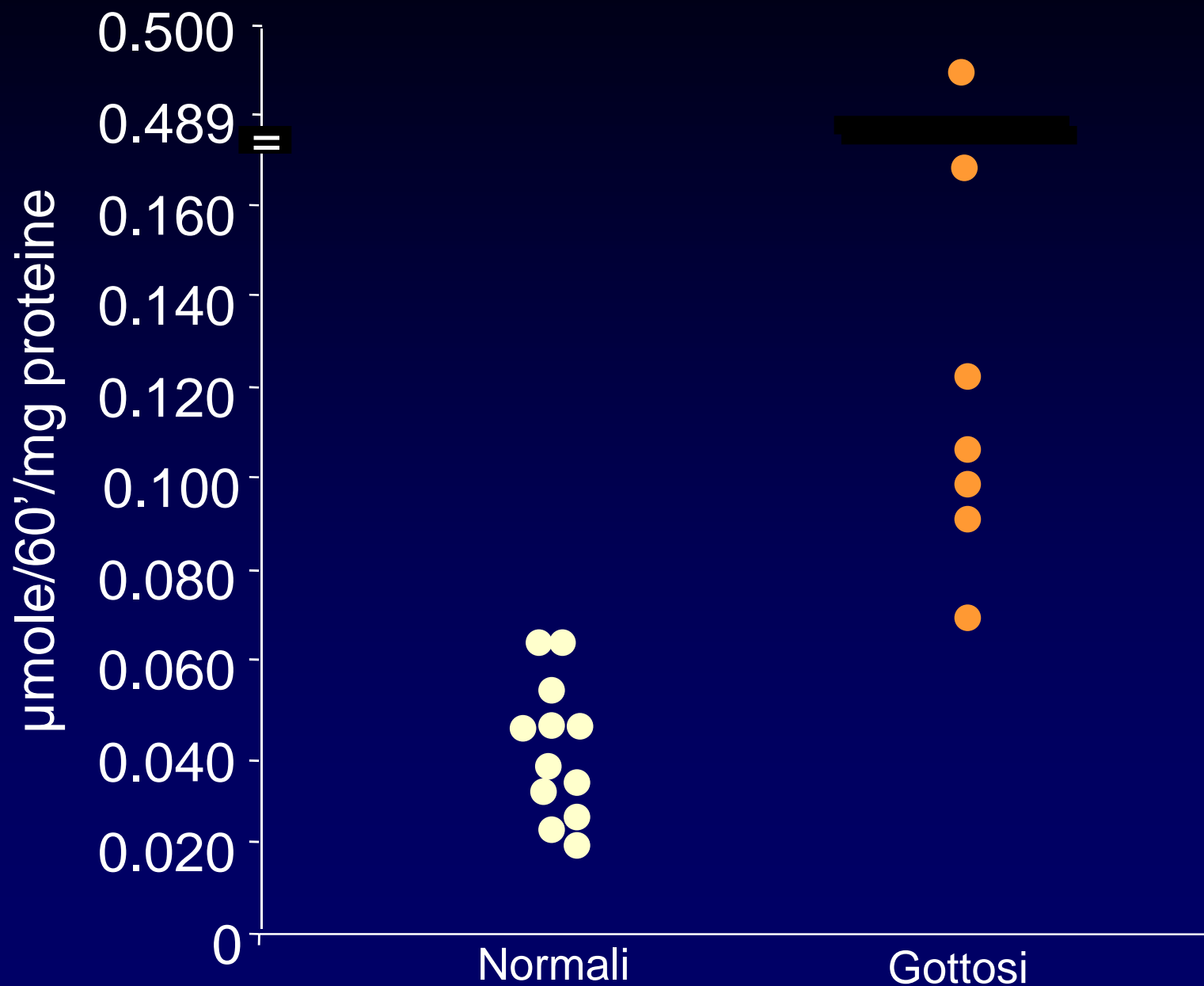
Gotta primaria con iperproduzione di acido urico

Gotta secondaria con diminuita escrezione renale di acido urico
Sintesi purinica
Purine corporee nucleotidi
Acidi nucleici tissutali
Purine dietetiche
Purine
TOFI
Acido urico
Uricolisi intestinale
Escrezione renale

Gotta secondaria associata a malattia mieloproliferativa

Insorgenza dell'iperuricemia

Alla nascita:
difetto enzimatico

Alla pubertà (maschio) o alla menopausa (femmina):
eredità multifattoriale

Difetti enzimatici e iperuricemia

- PPRP sintetasi (↑)
- PPRP-amido transferasi (↑)
- HGPRT (↓)
- glutatione reduttasi (↑)
- glucosio-6-fosfatasi (↓)

Attività della xantina-ossidasi nei gottosi
0.500
0.489
0.160
0.140
0.120
0.100
0.080
0.060
0.040
0.020
0
µmole/60'/mg proteine
Normali
Gottosi
Carcassi et al

Rapporto fra iperuricemia e sue complicanze

(Soluzione sovrasatura di urati nei liquidi biologici)

presenza cristalli

gotta clinica

urolitiasi

GOTTA

Sindrome caratterizzata da:

- iperuricemia
- artrite acuta ricorrente
- tofi
- nefropatia interstiziale
- nefrolitiasi

Epidemiologia della iperuricemia

Prevalenza= 2.5-3% popolazione

- 5% maschi adulti
- 1% femmine adulte
- rarissima in età prepubere

Genetica della gotta

- storia familiare positiva 10-15% (anche 75%)
- difetti enzimatici legati al cromosoma X (rari)
- autosomica dominante (rara)
- eredità multifattoriale (più comune)

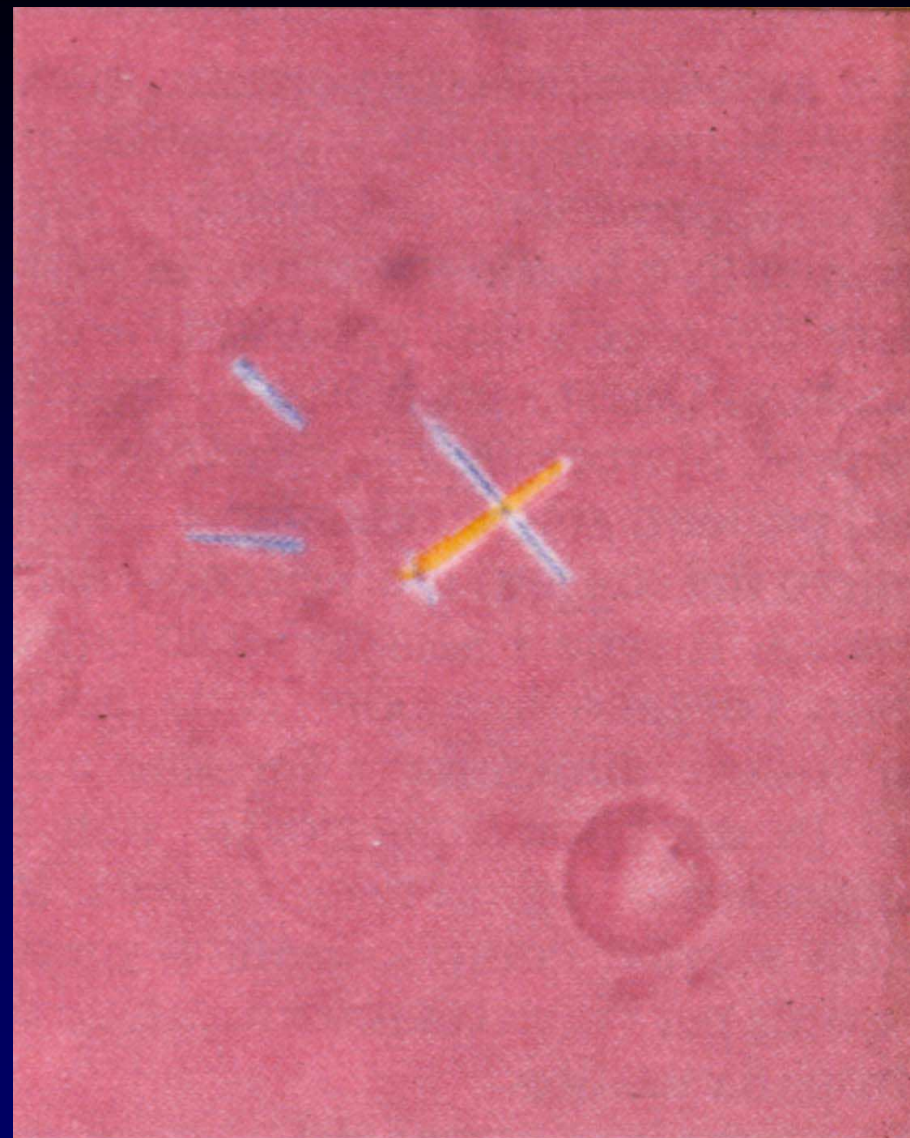
Stadi clinici della gotta

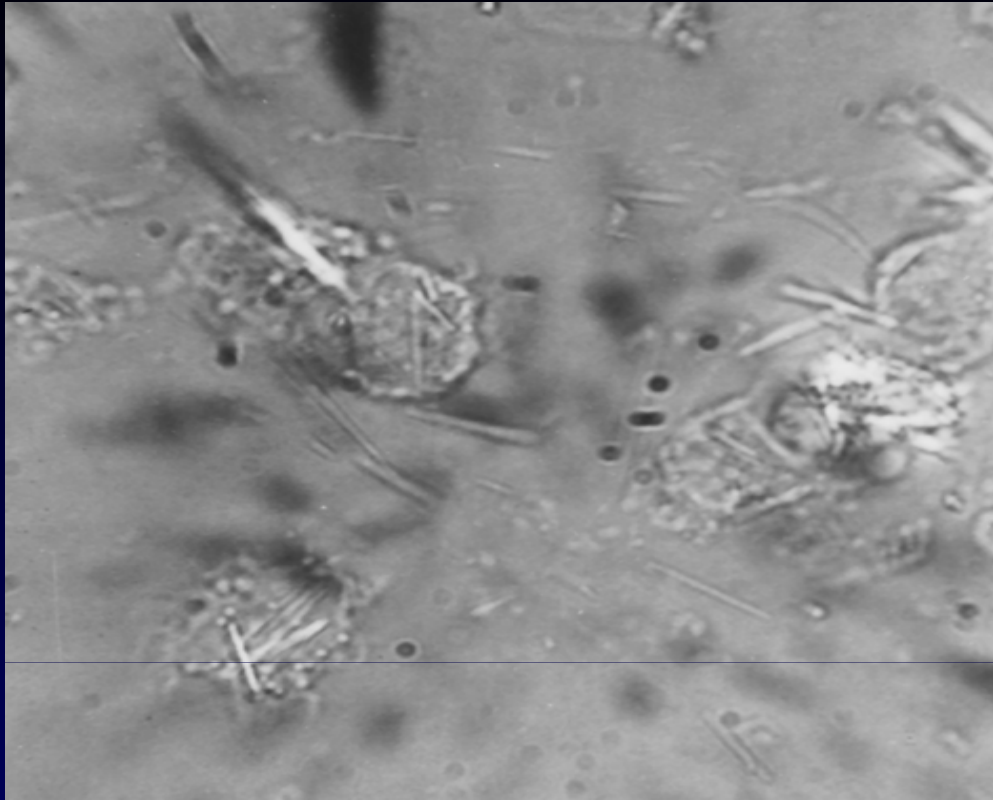
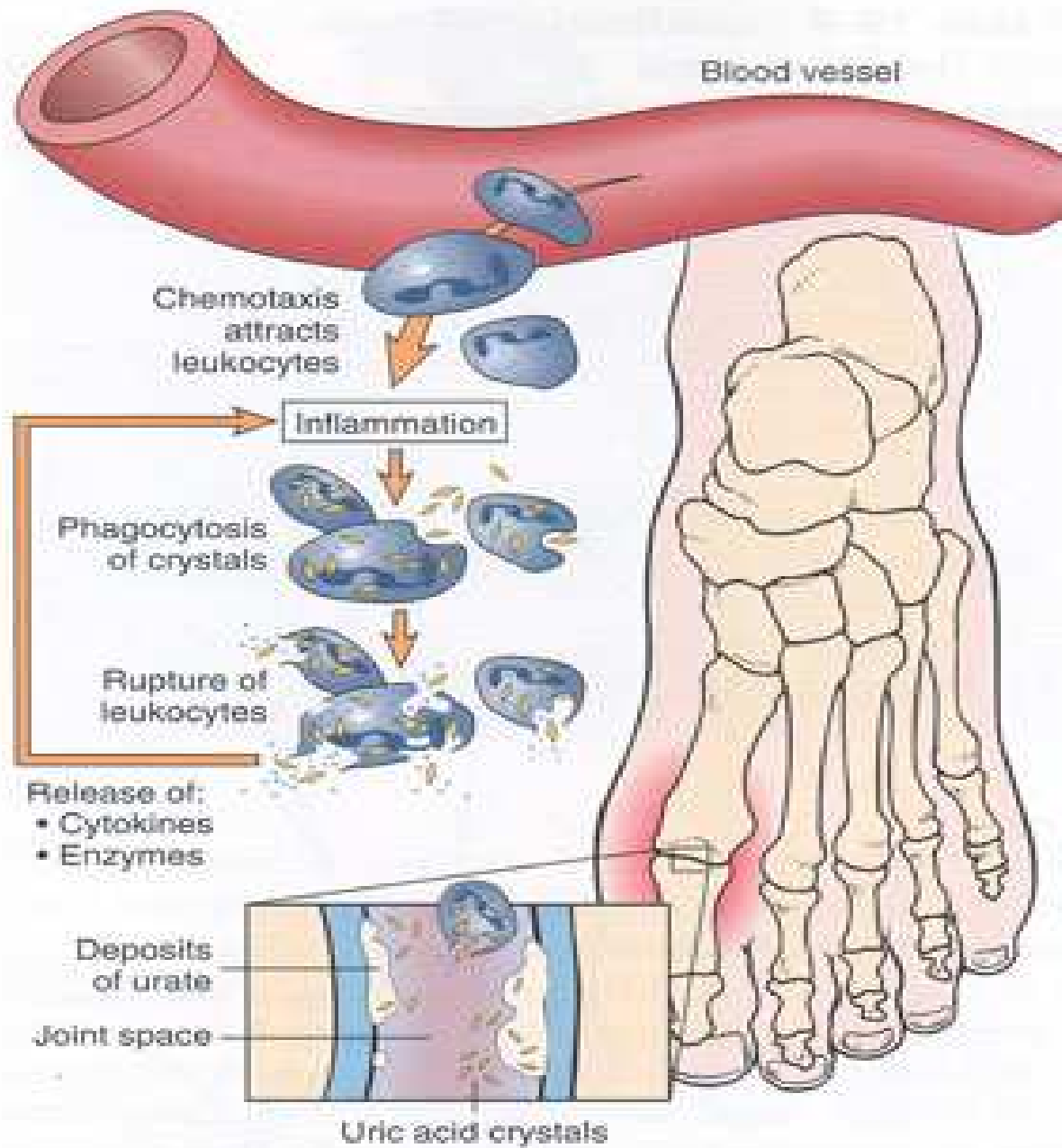
1. Iperuricemia asintomatica
2. Artrite gottosa acuta
3. Gotta intercritica
4. Gotta cronica tofacea

In 2, 3, 4 può esserci nefrolitiasi

Artrite gottosa

Artrite gottosa

Artrite gottosa

Cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale visti al microscopio a luce polarizzata

Blood vessel
Chemotaxis attracts leukocytes
Inflammation
Phagocytosis of crystals
Rupture of leukocytes
Release of:
• Cytokines
• Enzymes
Deposits of urate
Joint space
Uric acid crystals

fiammatoria e aumentano il danno alle strutture

intenso infiltrato neutrofilo a carico della sino-

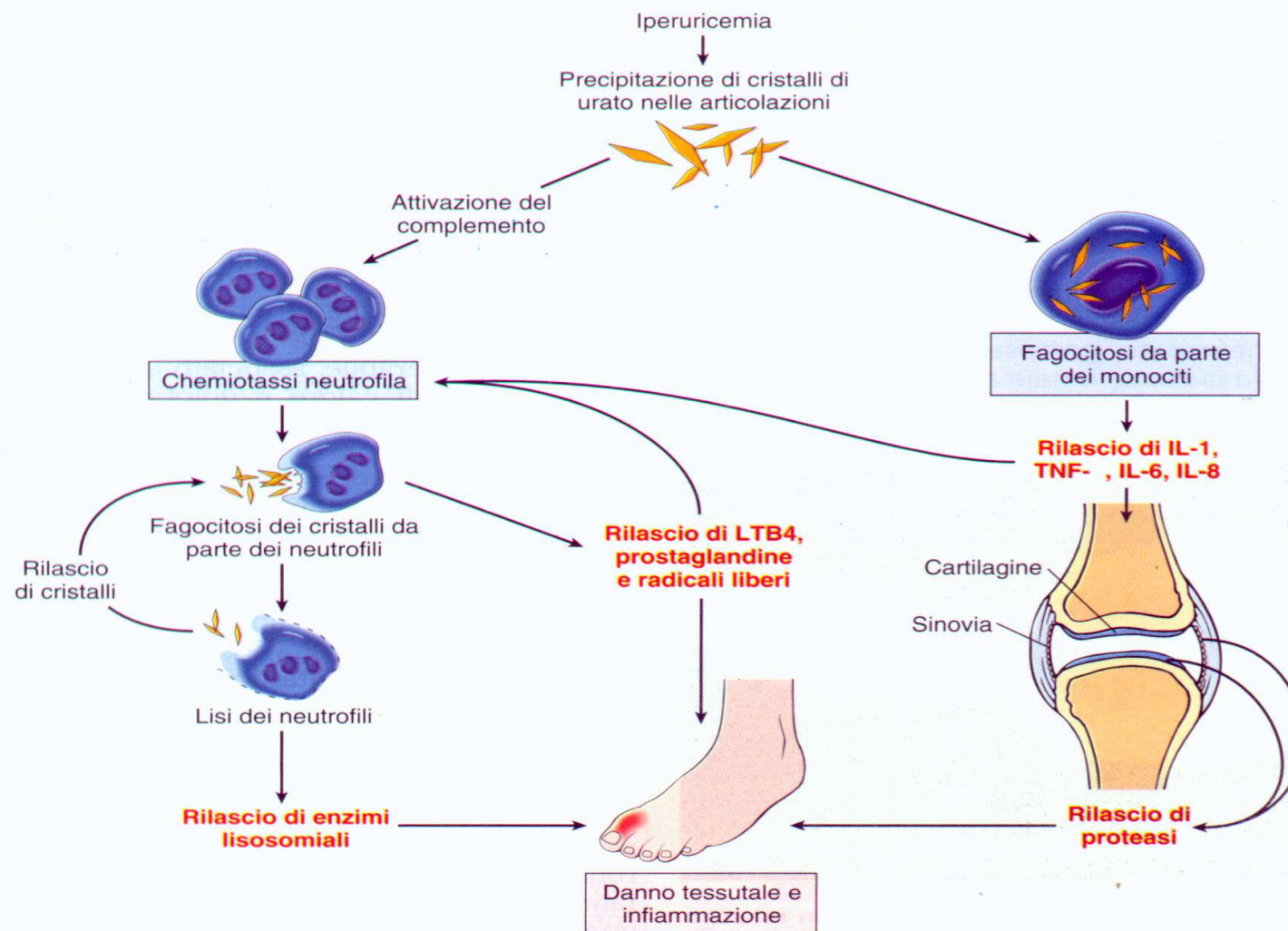



Figura 28-46. **Patogenesi dell'artrite gottosa acuta.**

Fattori che influenzano la solubilità dell'urato monosodico nel liquido sinoviale

- pH
- temperatura
- proteoglicani

Solubilità dell'urato monosodico

A. liquido extracellulare

- 6.8 mg/dl	37°
- 3.3 mg/dl	25°
- 1.8 mg/dl	15°

B. urine

- 15 mg/dl	pH 5
- 200 mg/dl	pH 7

Fattori favorenti la precipitazione intra-articolare di urato monosodico

1. Livelli elevati di acido urico (sovrasaturazione)
2. Proteoglicani cartilaginei
3. Temperatura intra-articolare
4. Microtraumi
5. Invecchiamento del connettivo
6. Disequilibrio nel riassorbimento di liquidi e urati
7. Basso pH

Età di comparsa del primo attacco di artrite gottosa

Età (anni)	Casi (%)
10-19	0.3
20-29	6.1
30-39	29.2
40-49	32.7
50-59	21.5
60-69	8.5
70-79	1.7

~85% (30-59)

Fattori scatenanti l'attacco artritico in pazienti non riconosciuti gottosi

Fattori scatenanti

- Farmaci
- Dieta incongrua:
  - iperpurinica
  - ipercalorica
  - alcool
  - digiuno prolungato
- Chirurgia, traumi, malattie intercorrenti gravi
- Terapia ipouricemizzante

Elementi clinici su cui basare la diagnosi di artrite gottosa

1. Anamnesi positiva per episodi ricorrenti di artrite, intervallati da periodi di completo benessere

2. Risoluzione del quadro acuto dopo colchicina

3. Riscontro di iperuricemia (non sempre! Citochine uricosuriche)

4. Riscontro di cristalli di urato nel liquido sinoviale

Gotta intercritica

1. Periodo che segue il primo attacco artritico
2. Nessun sintomo per un periodo variabile di tempo (60% dei casi inferiore ad 1 anno)
3. Attacchi artritici divengono più prolungati, più frequenti e poliarticolari

Frequenza delle recidive dell'artrite acuta gottosa

Recidiva	% dei pazienti
- entro 1 anno	62
- entro 1-2 anni	16
- entro 2-5 anni	11
- entro 5-10 anni	4
- mai oltre i 10 anni	7

Diagnosi differenziale

- Pseudogotta (artropatie da cristalli differenti: calcio pirofosfato, calcio idrossiapatite, calcio ossalato)
- Artrite acuta settica
- Artrite psoriasica
- Artriti di altra origine
- Reumatismo palindromico

Artrite cronica gottosa

Sinovite cronica asimmetrica

Gotta tofacea

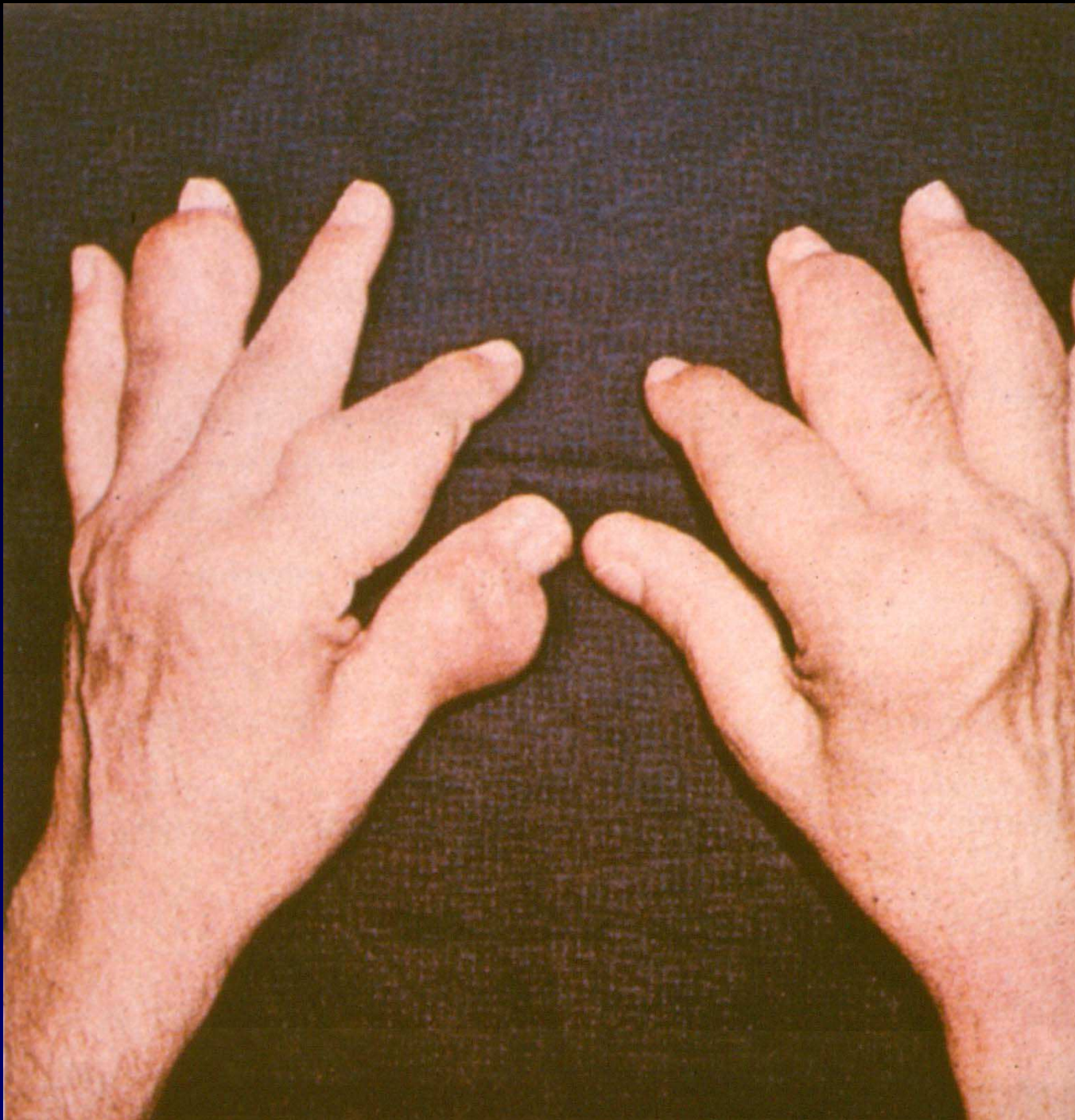
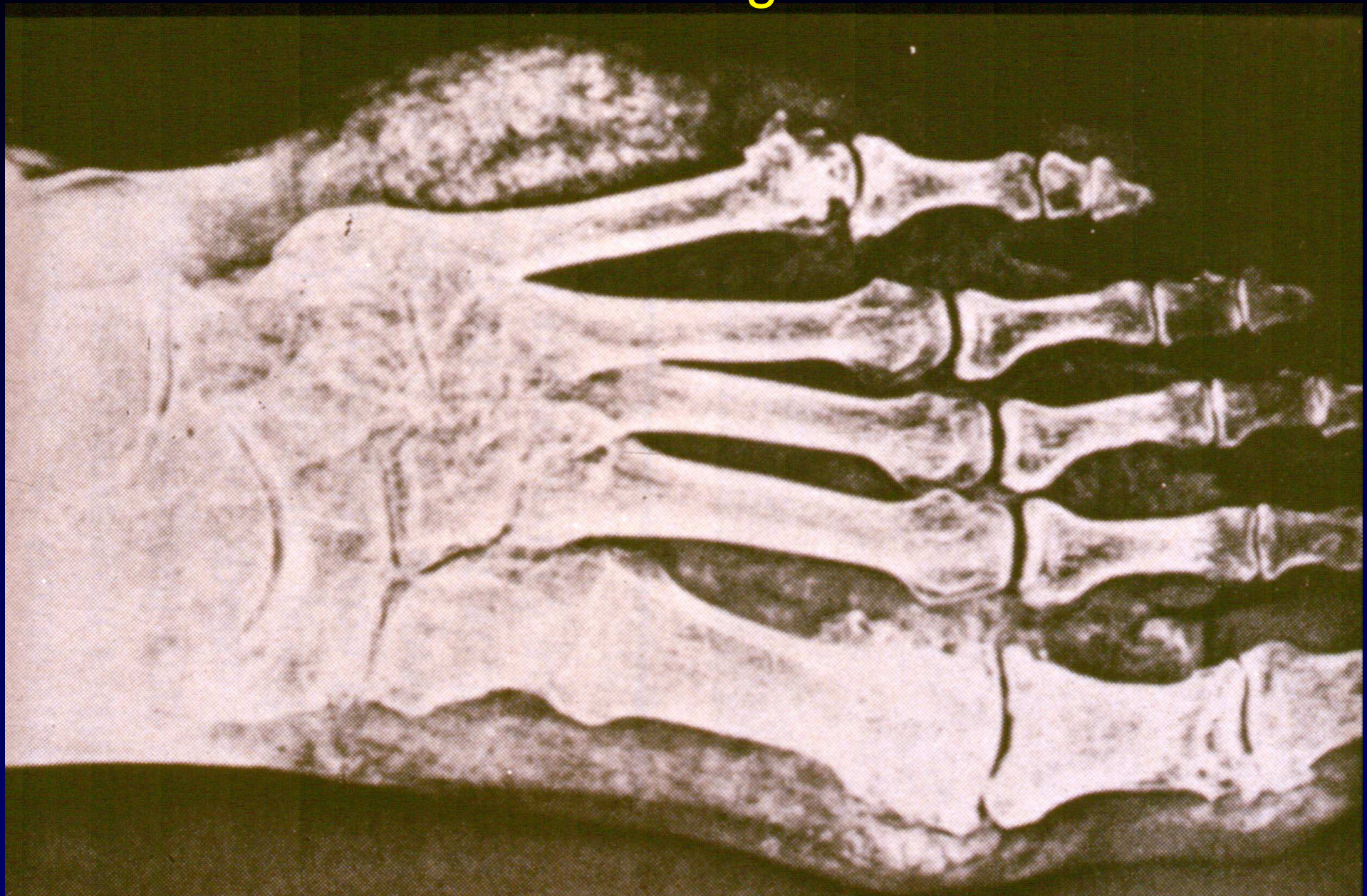
80% pazienti non trattati
20% pazienti trattati

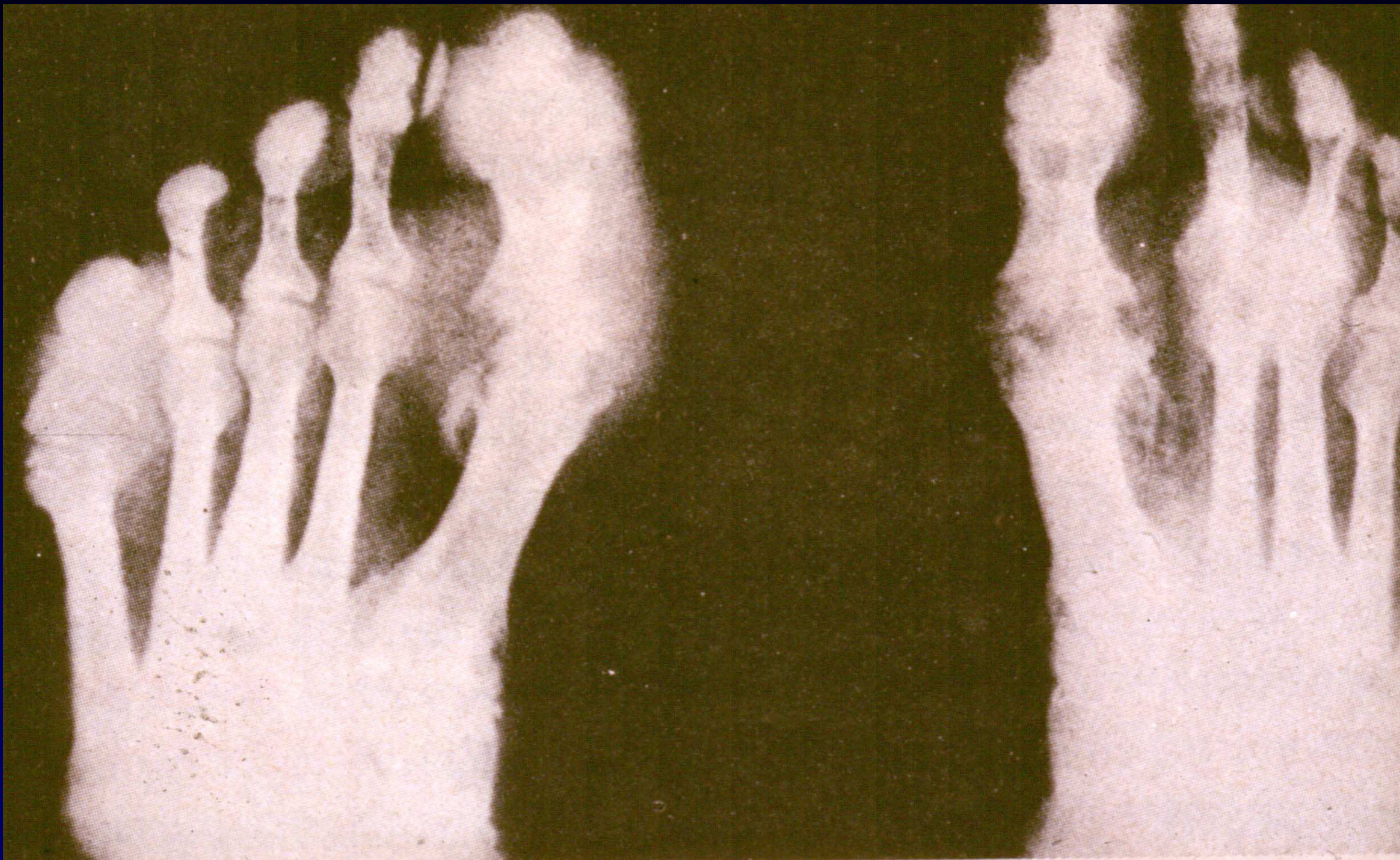
mani, piedi, gomiti, elice
episodi artritici meno frequenti

Sedi di più frequente localizzazione dei tofi

- Elice e antelice dell’orecchio
- Olecrano
- Borsa pre-patellare
- Dita delle mani e dei piedi
- Articolazione metatarso-falangea dell’alluce
- Tendine d’Achille

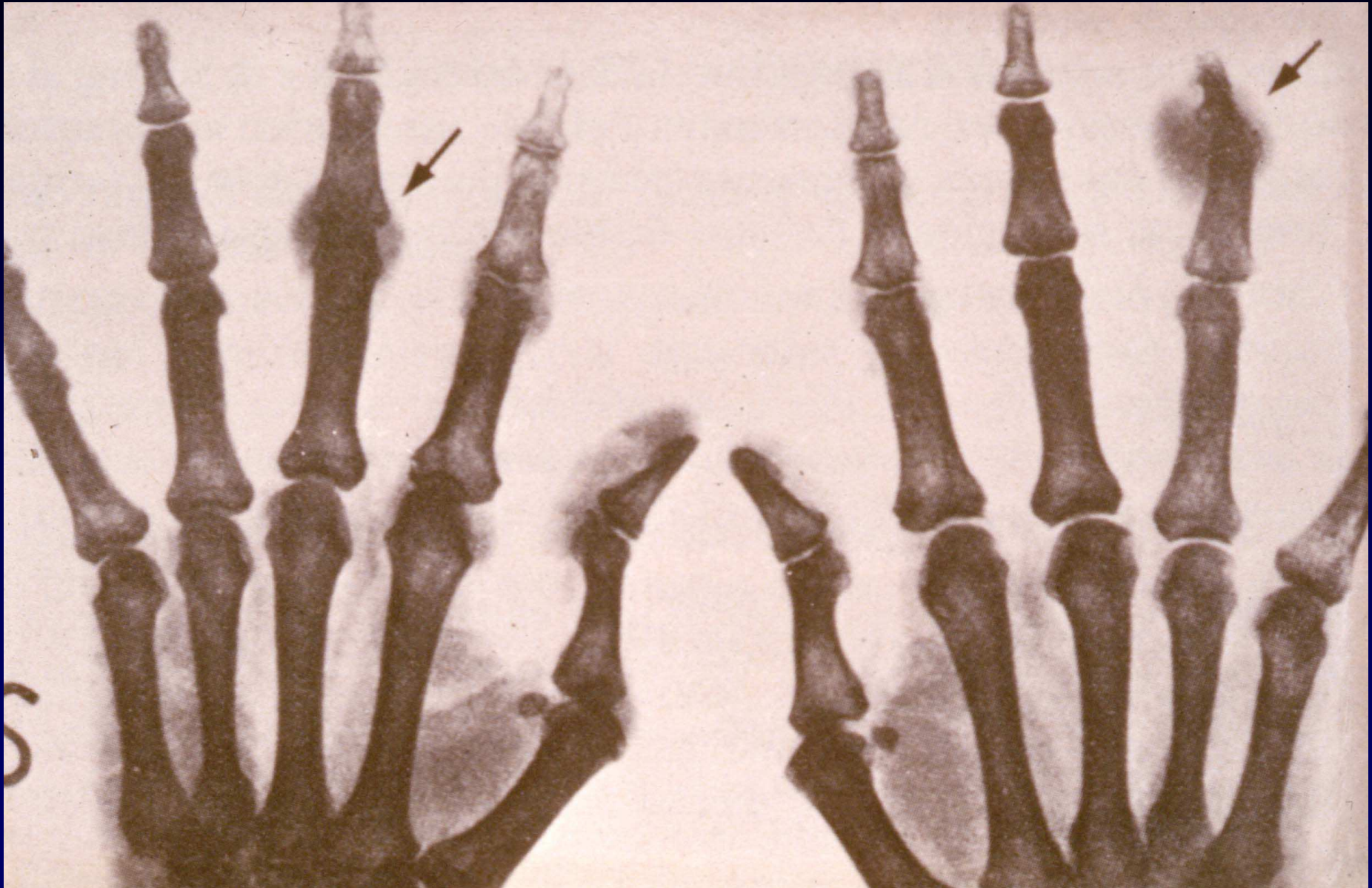
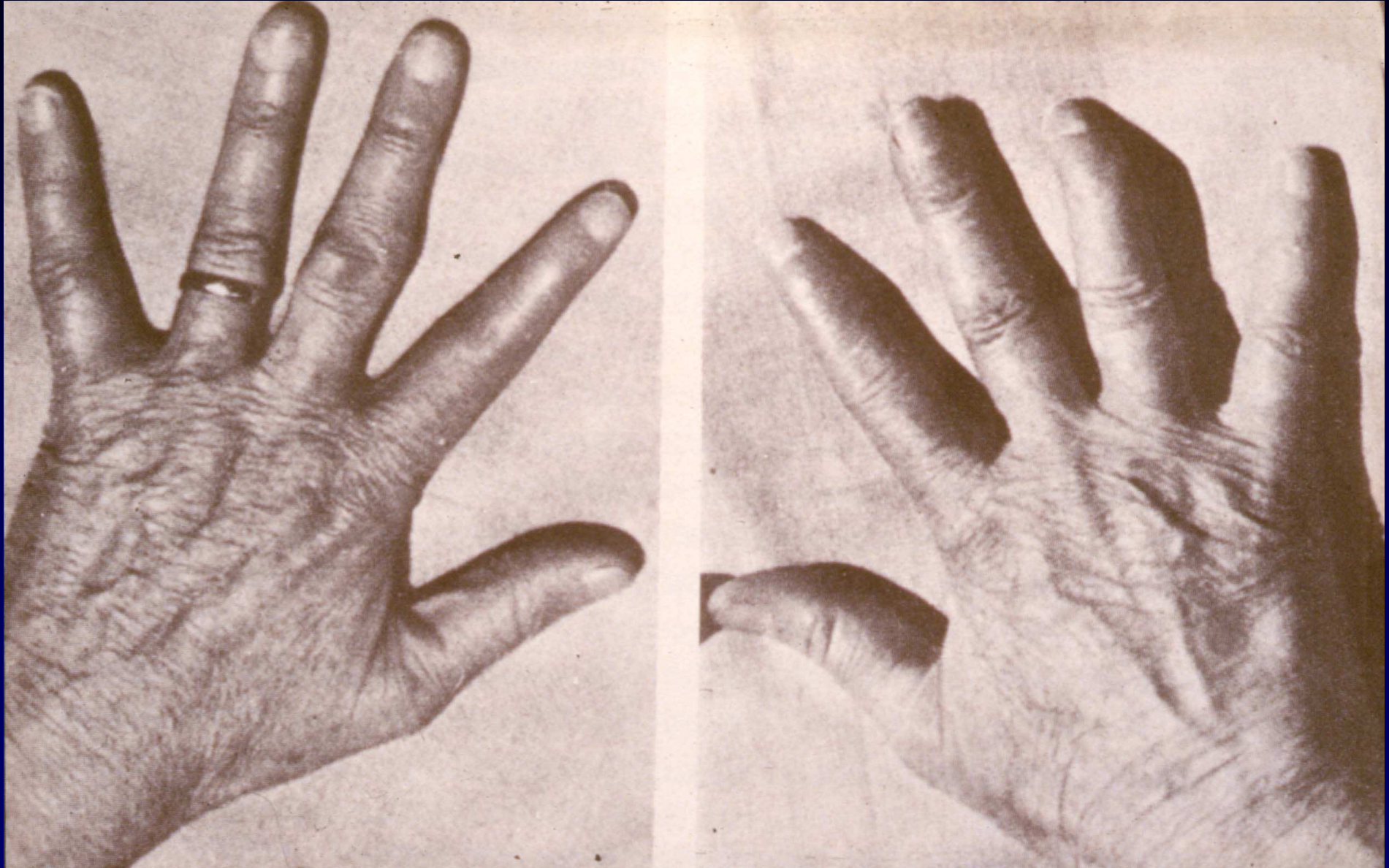
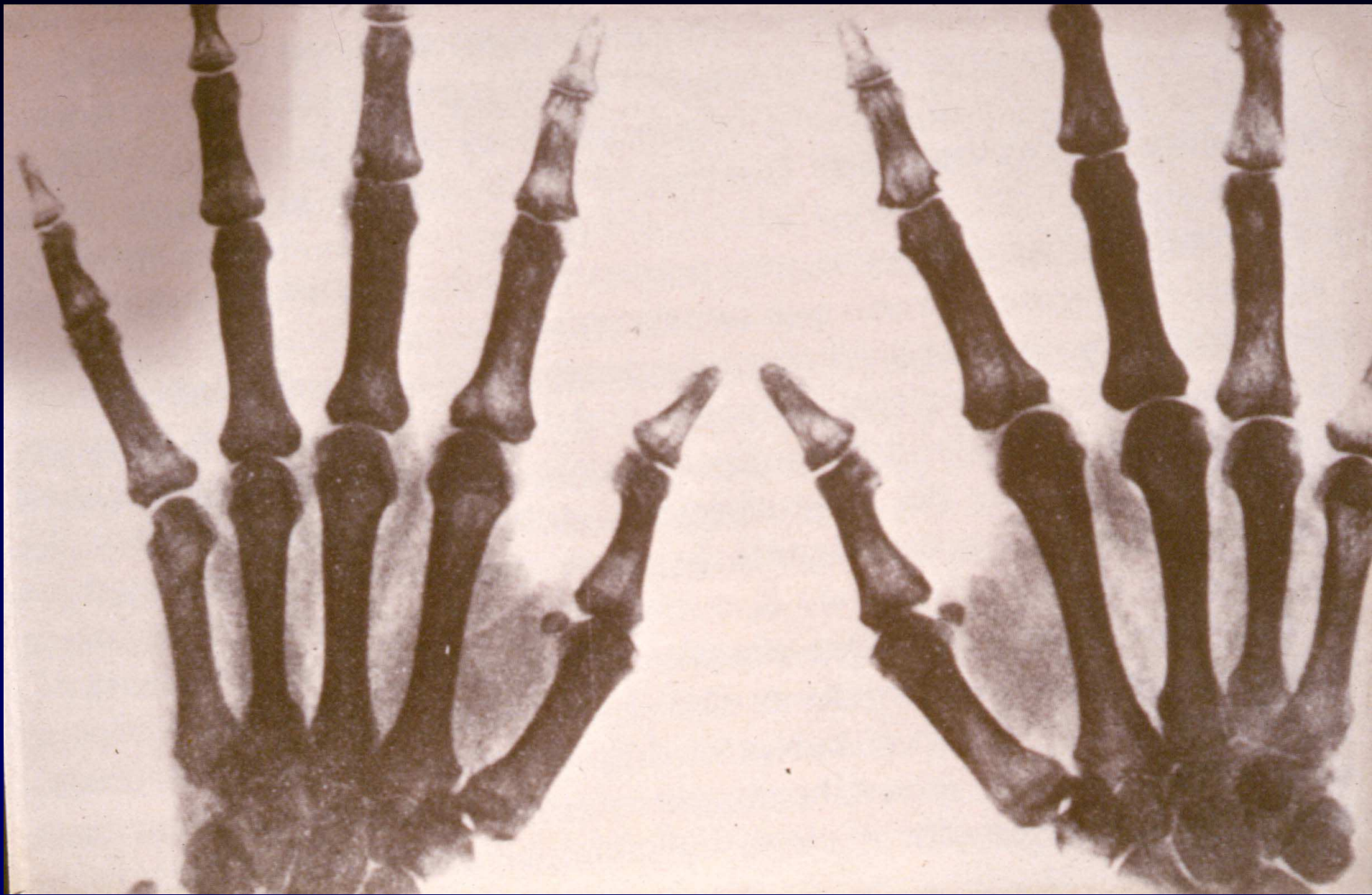
Formazione dei tofi in rapporto alla concentrazione sierica di acido urico

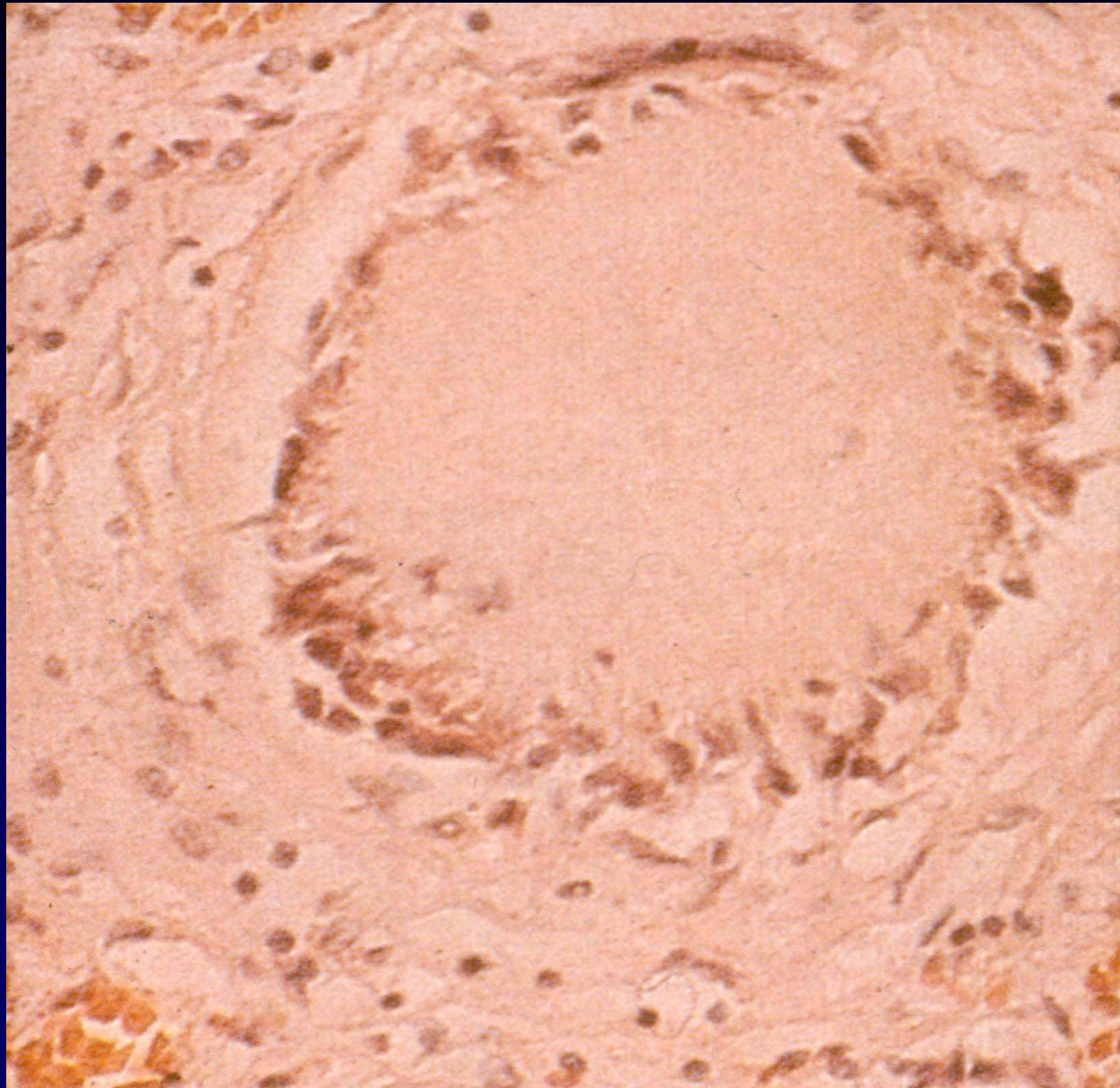
Quadro clinico	n°	uricemia (mg/dl)
Senza tofi	722	9.1
Tofi modesti	456	10-11
Tofi marcati	111	>11

Tofi: xerografia

Tofi: xerografia

Gotta: incisure ad alabarda

Gotta: fratture a scoppio

Gotta: Geodi

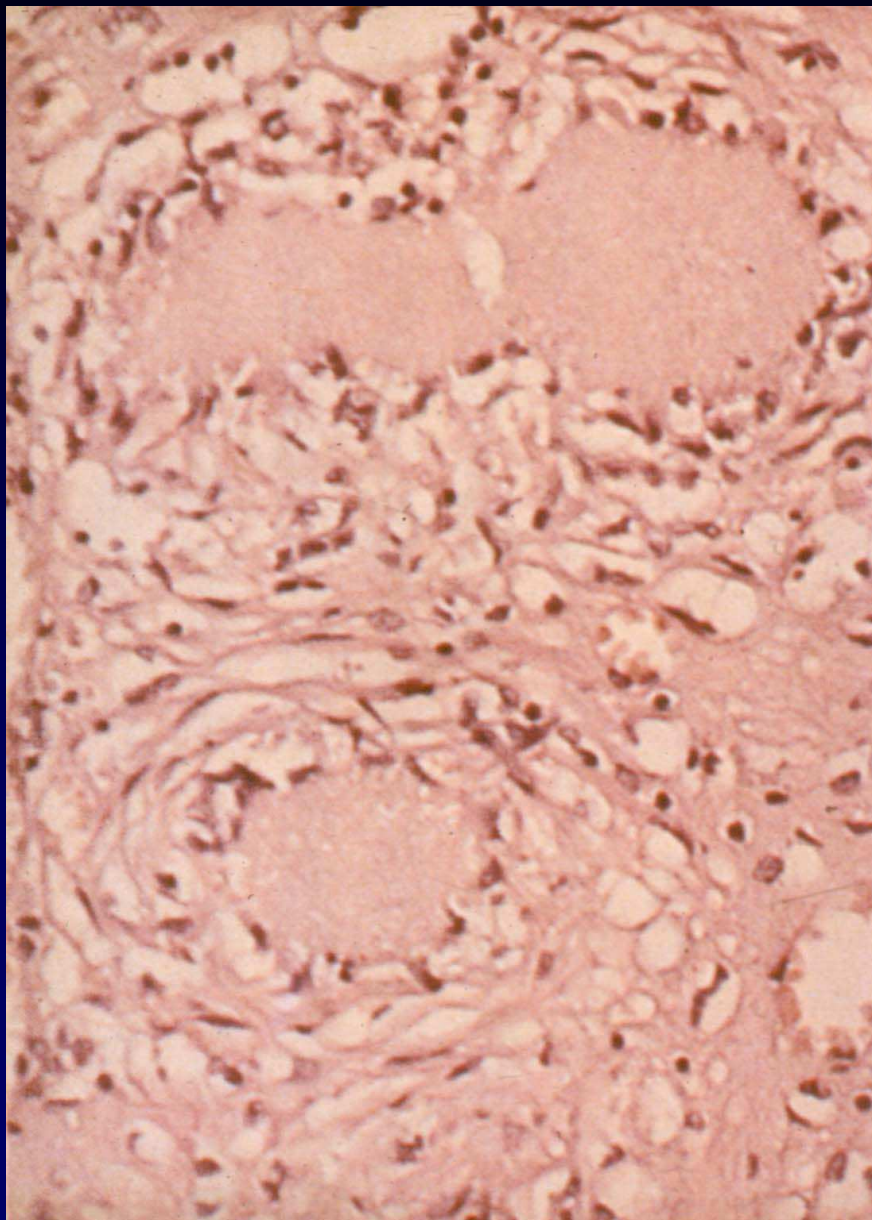
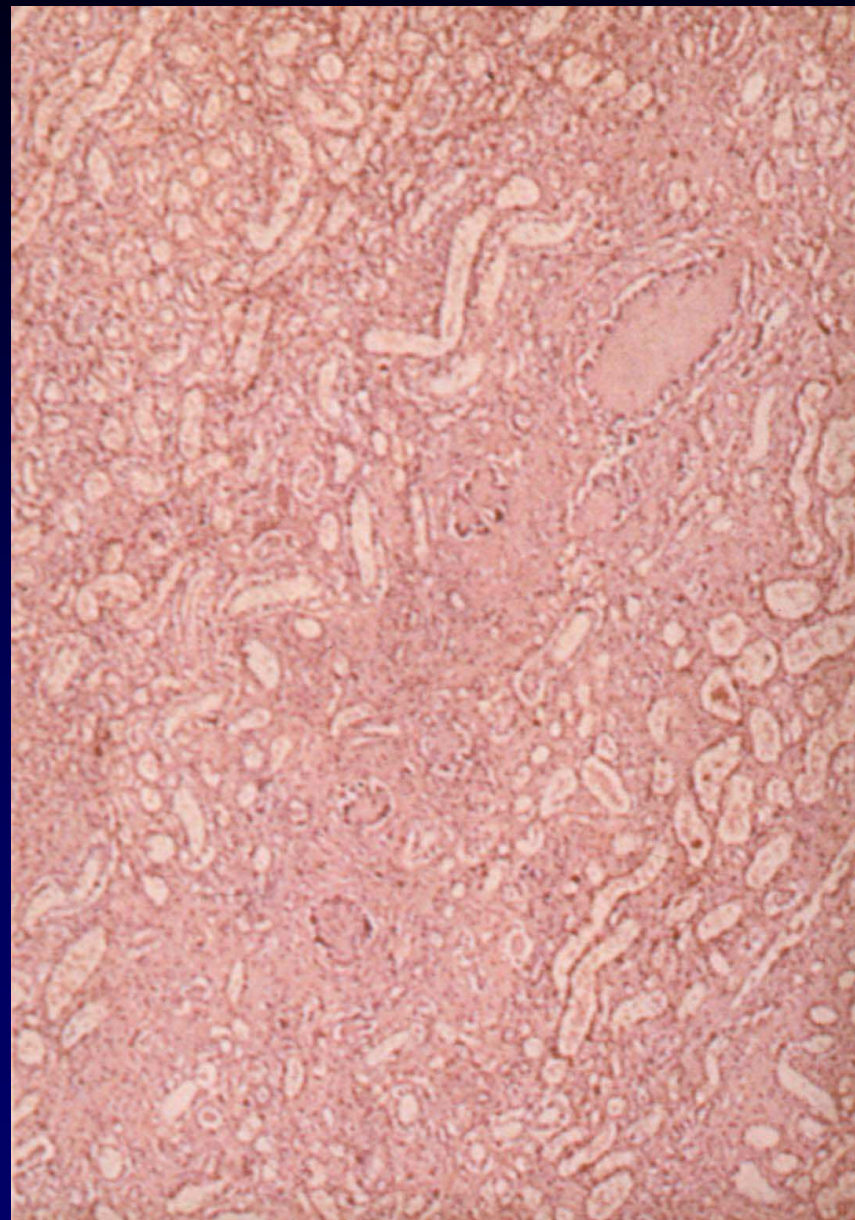
Tofi

Tofi

Tofi: dopo terapia

Tofi: dopo terapia

Tofo dell'elice

Tofi: granuloma da acido urico

Nefropatia nella gotta

1. Incidenza cumulativa di alterazioni renali (epoca pre-allopurinolo) 70-90%
   Incidenza cumulativa di uremia 15-25%

2. Quadri clinici:
   a) nefropatia interstiziale
   b) uropatia ostruttiva

Nefropatia interstiziale

Microtofi renali

Nefropatia uratica ostruttiva

Nefrolitiasi nella gotta

Prevalenza 10-15% gottosi

Più frequente nella gotta secondaria

50% se uricuria >1g/die o uricemia >13 mg/dl

Fattori concomitanti:

- urine acide
- urine concentrate
- alterata solubilità acido urico

Nel 10-40% dei casi precede l'artrite acuta

Escrezione urinaria di acido urico nei gottosi

Fine